

Synthese, *in vitro*-Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen
chiraler 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten
der 3-Phenylchinolin-Reihe

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

vorgelegt am
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der
Freien Universität Berlin

Daniel Siegfried Strassner
geb. in Berlin

2003

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt

Herrn Prof. Dr. S. Elz danke ich an dieser Stelle sehr herzlich für die Überlassung dieses interessanten Themas, seine zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge, seinen Einsatz für dieses Thema und Bereitschaft zur Diskussion und seine Präsenz zu meiner Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. W. Schunack für die andauernde finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, die Unterstützung meiner Person und die freundliche Aufnahme in seinem Labor.

Herrn Prof. Dr. H.-H. Pertz ist hiermit ebenfalls ganz herzlich gedankt für seine Präsenz und Ansprechbarkeit bei pharmakologischen Problemstellungen sowie tatkräftige Hilfe und kritische Schulung bei den tierexperimentellen Arbeiten. Herrn S. Jähnichen ist für die unschätzbare gute Kooperation bei der Präparation und Diskussionsbereitschaft gedankt.

Bei Frau S. Bollwein, Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, und Herrn Dr. G. Bernhardt bedanke ich mich für die Anleitung und Hilfe bei den kapillarelektrophoretischen Enantiomerenreinheitsbestimmungen, ebenso bei Herrn Prof. Dr. A. Buschauer, Regensburg, für seine überaus freundliche Kooperationsbereitschaft, ohne die diese Arbeit nicht so hätte abgesichert werden können.

Bei Herrn Dr. Manfred Zabel, Zentrale Analytik der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, bedanke ich mich für die Röntgenstrukturanalyse.

Den Arbeitskreiskollegen R. Heim und T. Kläß danke ich für ihre fachkundigen, erfahrenen Tipps, den Mitgliedern des Arbeitskreises W. Schunack für die freundliche, kollegiale Zusammenarbeit.

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht im Juli 2003

Dekan:	Univ. Prof. Dr. H. H. Hilger
1. Gutachter	Univ. Prof. Dr. S. Elz
2. Gutachter	Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. W. Schunack

Tag der Disputation	5. August 2003
---------------------	----------------

1 Einleitung	1
1.1 Serotonin	1
1.1.1 Historischer Überblick [1]	1
1.1.2 Biochemie [5]	1
1.2 5-HT Rezeptoren	2
1.2.1 5-HT ₁ Rezeptoren	2
1.2.2 5-HT ₂ -Rezeptorfamilie	6
1.2.3 5-HT ₃ -Rezeptor	14
1.2.4 5-HT ₄ -Rezeptor	15
1.2.5 5-HT ₅ -Rezeptor	17
1.2.6 5-HT ₆ -Rezeptor	17
1.2.7 5-HT ₇ -Rezeptor [104]	18
1.3 Problemstellung	19
2 Chemischer Teil	20
2.1 Synthese des Grundgerüsts	20
2.2 Achirale Sulfane, Ether und stickstoffhaltige Analoga	23
2.2.1 Sulfane	23
2.2.2 Stickstoffanalogon	26
2.3 Synthese chiraler Sulfane	27
2.3.1 Verzweigung in 1-Position	27
2.3.2 Verzweigung in 2-Position	32
2.4 Darstellung von Etheranaloga	42
2.5 Am Amin substituierte Verbindungen	44
2.5.1 Ketanserin verwandte Strukturen	44
2.5.2 Benzylierte Amine	46
3 Pharmakologischer Teil	49
3.1 Allgemeine Angaben	49
3.1.1 Reagenzien	49
3.1.2 Pharmakologische Parameter [182]	49
3.2 Tiere	50
3.2.1 Schwanzarterie der Ratte	50
3.2.2 Schweinekronararterie	50
3.3 Präparation und Versuchsaufbau	51
3.3.1 Schwanzarterie der Ratte [33]	51
3.3.2 Isolierte Koronararterie des Schweins: 5-HT _{2A} -Rezeptor [2]	51
3.4 Auswertung und Statistik [188]	53
3.5 Pharmakologie von ICI 169369/ICI 170.809	55
3.6 Ergebnisse	56

3.6.1 Rattenschwanzarterie	56
3.6.2 Schweinekoronararterie	70
4 Kapillarelektrophorese.....	73
4.1 Theoretische Grundlagen [200]	73
4.2 Trennung der Enantiomere.....	75
4.3 Ergebnisse.....	76
4.3.1 Allgemeine Trennbedingungen	76
4.3.2 In 1-Position alkylierte Sulfane.....	76
4.3.3 In 2-Position verzweigte Sulfane.....	77
4.3.4 In 2-Position alkylierte Ether	78
5 Zusammenfassung.....	79
6 Experimenteller Teil	82
6.1 Allgemeine Angaben.....	82
6.2 Synthese des Grundgerüsts	83
6.2.1 Phenylacetanilid (1).....	83
6.2.2 2-Chlor-3-phenylchinolin (2).....	83
6.2.3 3-Phenyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-thion (3)	84
6.2.4 1 <i>H</i> -Chinolin-2-thion (34).....	84
6.3 Synthese achiraler Sulfane.....	85
6.3.1 Dimethyl-[3-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (4C).....	85
6.3.2 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (ICI 169 369).....	85
6.3.3 4-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butylamin (8A).....	86
6.3.4 Dimethyl-[4-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (8C).....	86
6.3.5 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin (9A).....	87
6.3.6 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]dimethylamin (ICI 170.809, 9C)	88
6.3.7 2-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionsäure (13.1)	88
6.3.8 2, <i>N,N</i> -Trimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (13.2).....	88
6.3.9 Dimethyl-[2-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (13)	89
6.3.10 2-(2,2-Diethoxyethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (19.1)	90
6.3.11 (3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetaldehyd (19.B).....	90
6.3.12 5-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentylamin (12A).....	90
6.3.13 Dimethyl-[5-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentyl]amin (12C).....	91
6.3.14 Methansulfonsäure-1,1-dimethyl-2-oxopropylester (18.1)	92
6.3.15 3-Methyl-3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (18.2)	92
6.3.16 [1,2-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]methylamin (18)	92
6.3.17 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (21.1)	93
6.3.18 4-(2-Chlorethyl)piperazin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butyl ester (21.2).....	93

6.3.19	4-[2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperazin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (21.3).....	93
6.3.20	3-Phenyl-2-(piperazin-1-ylethylsulfanyl)chinolin (21B).....	94
6.3.21	2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethylsulfanyl]-3-phenylchinolin (21C).....	94
6.4	Synthese chiraler Sulfane vom Pyrrolidin-Typ.....	95
6.4.1	2-Chlormethylpyrrolidin (14.1 (S)/15.1 (R)).....	95
6.4.2	3-Phenyl-2-(pyrrolidin-2-ylmethylsulfanyl)chinolin (14B (S)/15B (R)).....	96
6.4.3	2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (14C (S)/15C (R)).....	96
6.4.4	3-Phenyl-2-(piperidin-3-ylsulfanyl)chinolin (14NP).....	97
6.4.5	(<i>R</i>)-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (16.1).....	97
6.4.6	3-Methansulfonyloxypyrrolidin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (16.2 (R)/17.2 (S)).....	98
6.4.7	(<i>S</i>)-3-(4-Nitrobenzoyloxy)pyrrolidin-1-carbonsäure <i>tert.</i> -butylester (17.1.1).....	98
6.4.8	(<i>S</i>)-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (17.1).....	99
6.4.9	3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pyrrolidin-1-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester.....(16.3 (S)/17.3 (R)).....	99
6.4.10	3-Phenyl-2-(pyrrolidin-3-ylsulfanyl)chinolin (17A (R)/16A (S)).....	99
6.4.11	2-(1-Methylpyrrolidin-3-ylsulfanyl)-3-phenylchinolin (16C (S)/17C (R)).....	100
6.5	Synthese chiraler, offenkettiger Sulfane mit Chiralitätszentrum in 1-Position.....	101
6.5.1	(<i>R</i>)-Methansulfonsäure-2- <i>tert.</i> -butoxycarbonylaminopropylester ((<i>R</i>)- 7.2).....	101
6.5.2	(<i>R</i>)-[1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]carbaminsäure- <i>tert.</i> -butylester ((<i>R</i>)- 7.3).....	101
6.5.3	(<i>R</i>)-1-Methyl-2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin ((<i>R</i>)- 7A).....	102
6.5.4	Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (7B).....	103
6.5.5	Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (7C).....	104
6.5.6	2-(<i>tert.</i> -Butoxycarbonylamino)-1-butanol (6.1).....	105
6.5.7	Methansulfonsäure-2- <i>tert.</i> -butoxycarbonylaminobutylester (6.2).....	105
6.5.8	[1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]carbaminsäure- <i>tert.</i> -butylester (6.3).....	106
6.5.9	1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propylamin (6A).....	107
6.5.10	Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]amin (6C).....	107
6.5.11	<i>N</i> -[1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]formamid (6.4).....	108
6.5.12	Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]amin (6B).....	109
6.6	Synthese chiraler, offenkettiger Sulfane mit Chiralitätszentrum in 2-Position.....	109
6.6.1	(1 <i>R</i> ,2 <i>RS</i>)-2-Chlor- <i>N</i> -(1-phenylethyl)propionamid (5.1).....	109
6.6.2	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(<i>N</i> -(1-Phenylethyl)-2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (5.2)..	110
6.6.3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(1-Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5.3).....	110

6.6.4 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Methyl-(1-phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5.4)	111
6.6.5 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5B)	111
6.6.6 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5C)	112
6.6.7 <i>rac</i> -2-Brom- <i>N,N</i> -dimethylbutansäureamid (11.1)	113
6.6.8 <i>rac-N,N</i> -Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butansäureamid (11.2)	113
6.6.9 <i>rac</i> -Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (11)	114
6.7 Synthese chiraler Sulfane mit Chiralitätszentren in 1- und 2-Position	114
6.7.1 <i>rac</i> -3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (10.1)	114
6.7.2 <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> /1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)-propyl]-amin (10)	115
6.8 Synthese von Benzylaminderivaten	115
6.8.1 2-Chlor- <i>N</i> -(1-phenylethyl)acetamid (22.1 (S)/27.1 (R))	115
6.8.2 <i>N</i> -(1-Phenylethyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (22.2 (S)/27.2 (R))	116
6.8.3 1-(Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (22B (S)/27B (R))	117
6.8.4 2-Chlor- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)acetamid (39.1)	118
6.8.5 <i>N</i> -(2-Methoxybenzyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (39.2)	118
6.8.6 (2-Methoxybenzyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (39B)	118
6.8.7 (2-Methoxybenzyl)-methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (39C)	119
6.9 Synthese chiraler Ether	120
6.9.1 1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (23A (R)/25A (S))	120
6.9.2 Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (23C (R)/25C (S))	121
6.9.3 Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (23B (R)/25B (S))	121
6.9.4 2-(3-Phenylchinolin-2-yloxy)propylamin 29A (R)/30A (S)	122
6.9.5 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (29C (R)/30C (S))	123
6.9.6 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (29B (R)/30B (S))	123
6.9.7 1-(3-Phenylchinolin-2-yloxymethyl)propylamin (26A (R)/28A (S))	124
6.9.8 Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (26C (R)/28C (S))	125
6.9.9 Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (26B (R)/28B (S))	125
6.10 Synthese achiraler Ether	126
6.10.1 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (20A)	126
6.10.2 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]dimethylamin (20C)	127
6.11 Synthese Ketanserin-verwandter Sulfane	127
6.11.1 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]methanon (31.1)	128
6.11.2 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-chlorethyl)piperidin-4-yl]methanon (31.2)	128
6.11.3 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(chinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (31)	128

6.11.4 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (32).....	129
6.11.5 2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]ethanol (33.1)	129
6.11.6 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)piperazin (33.2).....	130
6.11.7 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin (33).....	130
6.11.8 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}3-phenylchinolin (35).....	130
6.11.9 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethanol (36.1).....	131
6.11.10 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (36.2)	131
6.11.11 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin (36)	131
6.11.12 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}-3-phenyl- chinolin	(37) 132
6.12 Synthese von Substanzen mit Amidinstruktur	133
6.12.1 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Dimethyl- <i>N</i> ² -(3-phenylchinolin-2-yl)-1,2-ethandiamin (24)	133
7 Literaturverzeichnis	134
8 Anlagen	141

Liste der benutzten Abkürzungen

$[\alpha]_D^{20}$	spezifische Drehung, gemessen bei 20° Celsius und der D-Linie des Natriums, entsprechend 589 nm
abs.	absolut
Ac.	Acetyl
Aq.	Wässrig (aquosum)
äq	äquatorial
Ausb.	Ausbeute
Ax.	axial
Ber.	berechnet
BOC.	1,1-Dimethylethoxycarbonyl, (tertiär – Butoxycarbonyl)
b	breit
cAMP	cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat
CD	Cyclodextrin
Ch	Chinolin
COSY	Correlation Spectroscopy
D	dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett eines Dubletts
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett eines Triplets
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EtOAc	Essigsäureethylester, Ethylacetat
EI	electron impact
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAB	Fast atom bombardment
FC	Flashchromatographie
G _i , G _o , G _q , G _s , G ₁₁	Guaninnucleotid bindende Proteine
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HOAc	Essigsäure
HV	Hochvakuum (10 ⁻¹ – 10 ⁻² Torr)

IP ₃	D- <i>myo</i> -Inosit-1,4,5, triphosphat
iProp.	iso-Propanol
ⁿ J	Kopplungskonstante(in Hertz)
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur(wert)
log	Logarithmus (dekadischer)
lt.	laut
m	Multipllett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Min	Minute(n)
m-NBA	3-Nitrobenzylalkohol
MS	Massenspektroskopie
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernresonanz)
p. a.	pro analysi
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Pip	Piperazin
Pipe	Piperidin
PPA	Schweinepulmonalarterie (Porcine Pulmonary Artery)
Prim.	Primär
Pyr	Pyrrolidin
Pyri	(Tetrahydro-)Pyridin
q	Quartett
qt	Quintett
Quant.	quantitativ
<i>rac</i>	Racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
RTA	Rattenschwanzarterie (Rat Tail Artery)
S.	Seite
s	Singulett
sek	Sekundär
td	Tripllett eines Dubletts
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Tr.	Tropfen

tt Triplet eines Triplets

Zers. Zersetzung

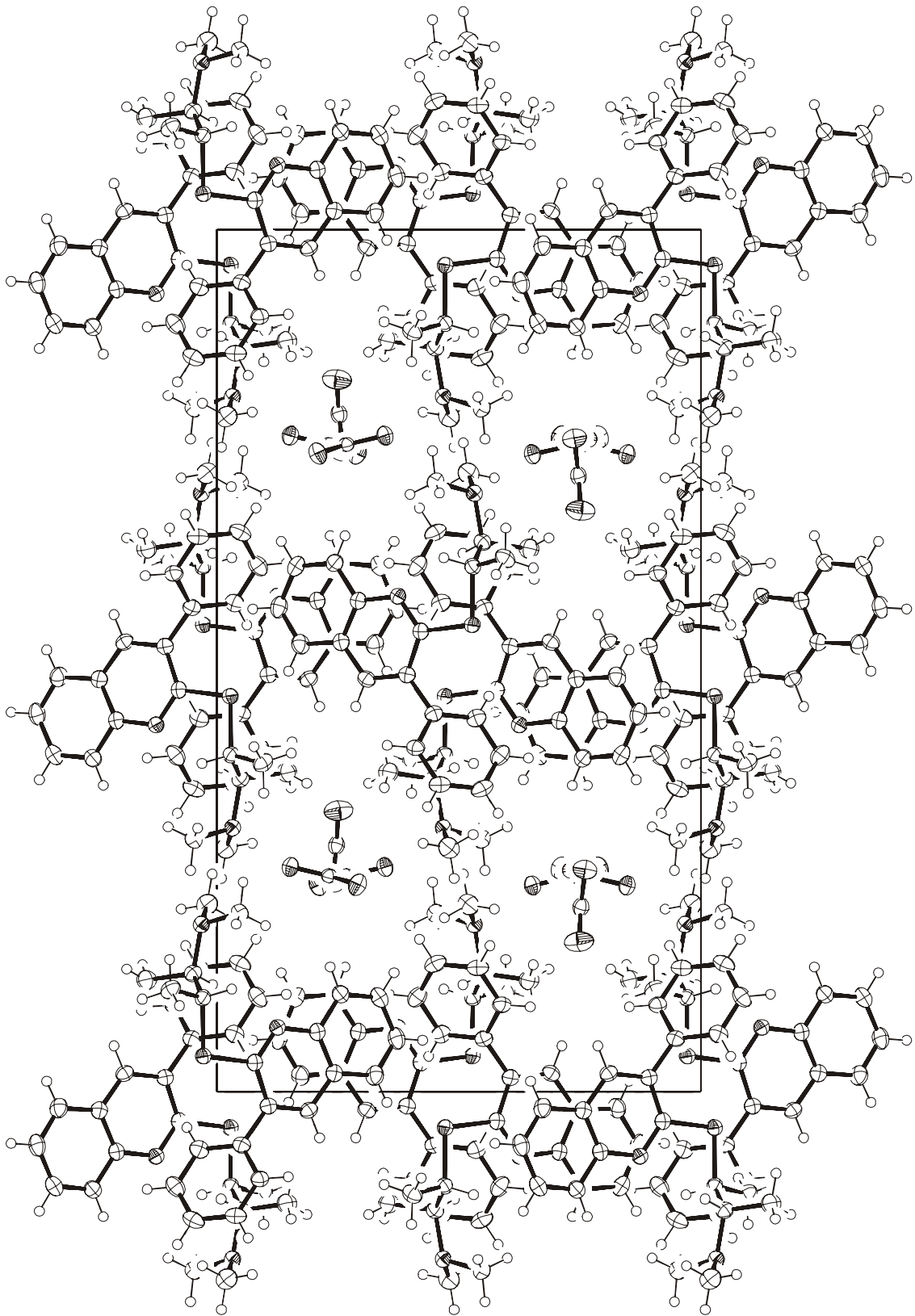
8 ANLAGEN

Abbildung 8.1 Kristallstruktur von **10**, Blick auf die A-Ebene
(Die Originaldaten zur Röntgenstrukturanalyse sind beim Autor)

Publikationsverzeichnis

Strassner, D. und Elz, S., Competitive 5-HT_{2A}-Receptor Antagonists: Synthesis and Pharmacological Characterization of 2-(2-Dimethylaminoalkylthio)-3-phenylquinolines, Posterbeitrag, Juli 1999, DPhG Landesgruppe Berlin, Abstract Book

Strassner, D. und Elz, S., 2-Substituted 3-phenylquinolines: Preparation and competitive 5-HT_{2A}-receptor antagonism on the rat tail artery, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Frankfurt (Main), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332 (Suppl. 2), 45

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., Pharmacological *in-vitro* properties of chiral derivatives of ICI 169.369 at rat 5-HT_{2A} receptors, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Halle (Saale), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334 (Suppl. 2), 49

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., β -Chiral analogues of the quinoline ICI 169.369: Synthesis and *in-vitro* characterization at rat 5-HT_{2A} receptors, DPhG, Jahrestagung, Berlin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335 (Suppl. 2), 100

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Daniel Siegfried Strassner
Geburtsdatum 9. Januar 1971, geb. in Berlin
Familienstand verh. seit 25. Mai 2001,
Ehefrau Petra Strassner, geb. Spitzner, Apothekerin,
geb. 5. Januar 1974
1 Tochter, Swantje, geb. 2. Dezember 2002
Eltern Wolfgang Siegfried Strassner, Apotheker, geb. 7. Oktober 1939
Renate Strassner, geb. Hering, Apothekerin, geb. 2. Februar
1942

Schulbildung

1976 – 1979 Grundschule in Ettenheim
1979 – 1980 Grundschule in Preussisch-Ströhen
1980 – 1985 Albert-Einstein Gymnasium Ravensburg
1985 – 1987 Gymnasium Achim
1987 – 1988 Dwight D. Eisenhower Senior High School, Utica, Michigan, mit
High School Abschluß
1988 – 1990 Gymnasium Achim
Mai 1990 Abitur

Studium

April 1991 – Juli 1995 Pharmazie Studium an der Freien Universität Berlin
August 1995 – Juli 1996 Praktisches Jahr in der Augusta Apotheke in Berlin-Zehlendorf
August 1996 Approbation als Apotheker

Wehrdienst

Mai 1997 – April 1998 Stabsapotheker im SanHptDp Neugablonz/Kaufbeuren
Oktober 2000 Beförderung zum Oberstabsapotheker der Reserve

Wissenschaftliche Berufsausübung

Mai 1998 – April 2002 Stelle als Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Lehrauftrag am
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin

1 EINLEITUNG

1.1 Serotonin

1.1.1 Historischer Überblick [1]

Bereits 1868 wurde erstmals die Existenz eines Vasokonstringens im Blut vermutet. 1933 gelang die Isolation von „Enteramin“ aus der Mucosa des Gastrointestinaltraktes, welches besonders gehäuft in den enterochromaffinen Zellen gefunden wurde. Die Identifizierung einer kristallinen, Kreatinin-haltigen Verbindung gelang 1948 und es wurde vorgeschlagen, diese Substanz Serotonin zu nennen. 1951 wurde zeitgleich durch zwei Arbeitsgruppen erfolgreich Serotonin-Kreatininsulfat-monohydrat synthetisiert [2, 3]. Es wurde bestätigt, dass es sich bei „Enteramin“ und „Thrombocytin“ um 5-Hydroxytryptamin (5-HT) handelt, und vorgeschlagen, diese Substanz Serotonin zu nennen. Der Beweis für die Existenz mindestens zweier 5-HT-Rezeptoren, M- und D-Rezeptor genannt [4], deren Effekte hemmbar sind durch Morphin und Dibenzylin, wurde 1957 durch *Gaddum* und *Picarelli* geführt.

1.1.2 Biochemie [5]

Serotonin kommt im Körper größtenteils in den enterochromaffinen Zellen vor und in den Thrombozyten. Die Thrombozyten nehmen das in das Blut sezernierte Serotonin bei der Passage der Kapillaren, die an der basolateralen Seite der enterochromaffinen Zellen liegen, auf. Die Synthese von 5-HT (**Abb. 1.1**) startet ausgehend von **L-Tryptophan** durch Hydroxylierung durch das spezifische Enzym L-Tryptophan-Hydroxylase ((A) in **Abb. 1.1**). Als Coenzym fungiert 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin. Anschliessend erfolgt Decarboxylierung durch die Pyridoxalphosphat-abhängige unspezifische Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase ((B) in **Abb. 1.1**).

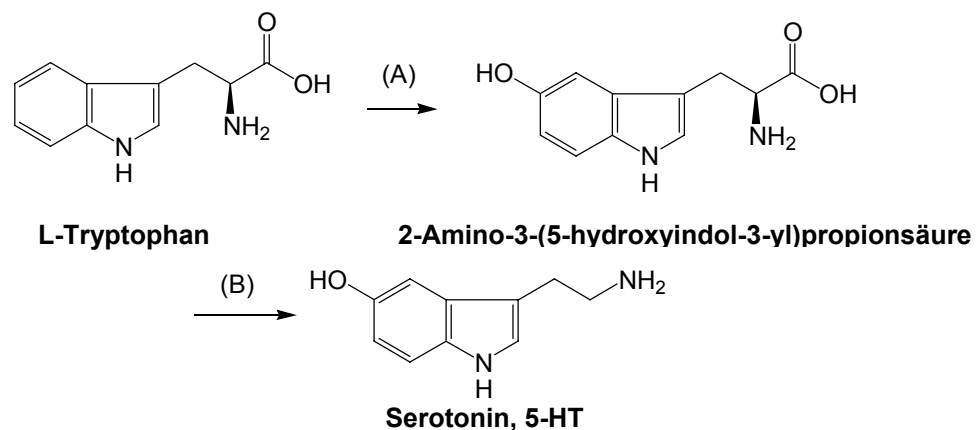


Abbildung 1.1 Biosynthese von Serotonin

Der Abbau von 5-HT (**Abb. 1.2**) findet intrazellulär statt durch die Monoaminoxidasen durch eine Oxidation zum 5-Hydroxyindolylacetaldehyd. Hauptsächlich erfolgt Weiteroxidation durch die Aldehyddehydrogenase zur **5-Hydroxyindolylelessigsäure**, die das Hauptabbauprodukt im Harn darstellt und ein Maß für den Umsatz an 5-HT ist.

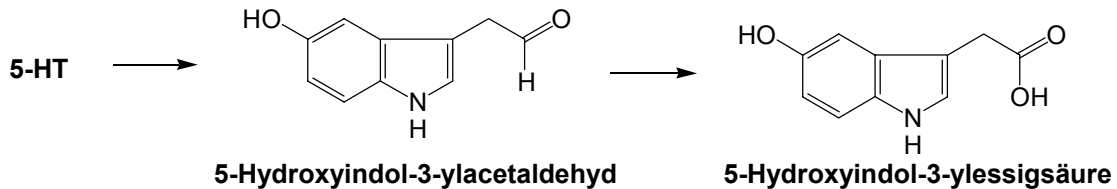


Abbildung 1.2 Abbau von 5-HT

Der redoxamphotere Aldehyd kann auch zu dem entsprechenden Alkohol 5-Hydroxytryptophol reduziert werden, dies ist aber von untergeordneter Bedeutung. Interessanter ist die weitere Verstoffwechslung, auf deren Weg das Epiphysenhormon **Melatonin** entsteht, welches bedeutsam ist unter anderem für Schlaf-Wach-Rhythmen [6].

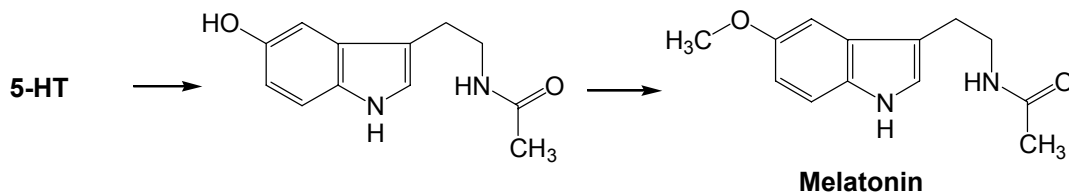


Abbildung 1.3 Verstoffwechslung von 5-HT zu Melatonin

1.2 5-HT Rezeptoren

Bis heute sind 14 5-HT-Rezeptoren anerkannt, deren Einteilung unter anderem auf *Hoyer et al.* [7] zurückgeht. Kriterien für die Einteilung sind die Klasse(n) der Rezeptoren (e. g. 7-fach membrangängig, Ionenkanal-gekoppelt), die unterschiedlichen intrazellulären Effektormechanismen und die Affinität für 5-HT (siehe einzelne Abschnitte). Die genetische Verwandtschaft der Rezeptoren ist bekannt (ohne Abbildung) [8]. Es sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren mit 7 transmembranären Domänen bis auf den 5-HT₃ Rezeptor. Das carboxyterminale Ende liegt jeweils intrazellulär. Im ZNS sind besonders die 8 Raphe-Kerne wichtig, weil dort die Zellkörper der serotoninergeren Neurone lokalisiert sind und von dort aus in fast alle Regionen des Gehirns und ins Rückenmark projizieren. In der Rezeptornomenklatur bezeichnen kleine Präfixe die Spezies und kleingeschriebene Neurotransmitterabkürzungen in ihrer Existenz noch nicht bestätigte Rezeptoren.

1.2.1 5-HT₁ Rezeptoren

Diese aus 5 Subtypen bestehende Gruppe von 5-HT-Rezeptoren ist über G_i/G_o negativ an die Adenylylcyclase gekoppelt Proteine. Die codierenden Gene sind intronfrei und zu die Proteine 40 % homolog [9]. Die 5-HT₁-Rezeptoren binden Serotonin mit hoher Affinität.

1.2.1.1 5-HT_{1A}-Rezeptor

Dieser Subtyp wurde 1988 kloniert [10]. Der Rezeptor von Mensch und Maus besteht aus 421, der der Ratte aus 422 Aminosäuren [9] und ist im gesamten ZNS verbreitet, besonders im limbischen System (postsynaptisch), in den Raphe-Kernen (präsynaptisch) und in der vorderen Hirnrinde. Auf zellulärer Ebene kann die Aktivierung des Rezeptors zu einer Hyperpolarisation führen durch Öffnung von Kaliumkanälen – ohne Beteiligung von cAMP als second messenger. Er kann auch als postsynaptischer Heterorezeptor auf cholinergen [11] und noradrenergen Neuronen fungieren. Der wichtigste - auch therapeutisch ausgenutzte - Effekt ist die Anxiolyse und antidepressive Wirkung, ausgelöst durch partielle oder volle Agonisten an sowohl prä- als auch postsynaptischen Rezeptoren. Des Weiteren hat der 5-HT_{1A} Rezeptor eine Rolle bei der Hyperphagie [12], Hypothermie [13] und beim Serotonin-Syndrom. Ein selektiver Agonist (**Abb. 1.4**) des 5-HT_{1A}-Rezeptors ist **8-OH-DPAT**, ebenso **NAN-190** und **Buspiron** (Bespar[®]), die aber je nach pharmakologischem Modell nur als partielle Agonisten wirken, je nachdem, ob eine Rezeptorreserve vorhanden ist oder nicht [14].

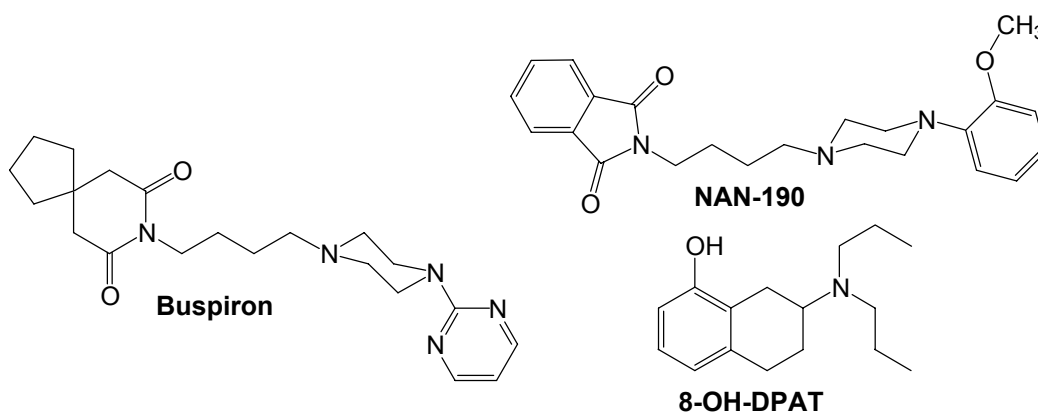


Abbildung 1.4 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten

Wichtige Antagonisten (**Abb. 1.5**) sind (*S*)-WAY 100135 [15], WAY 100635 [16] und Robalzotan (NAD-299) [17], wobei **Robalzotan** der selektivste sein soll [18], wenn auch nicht ganz so potent wie **WAY 100635** [19].

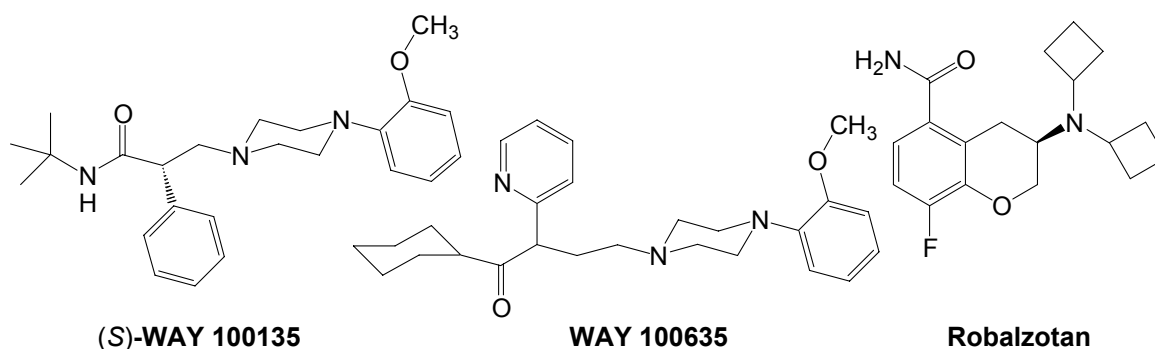
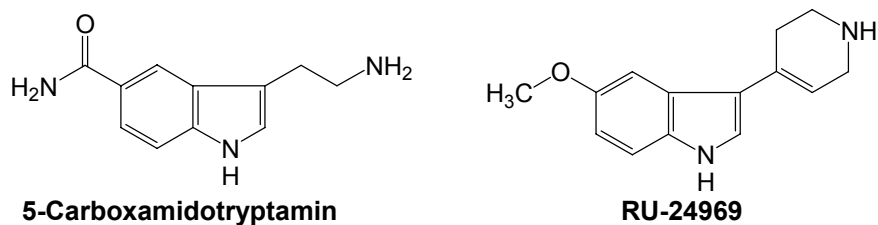


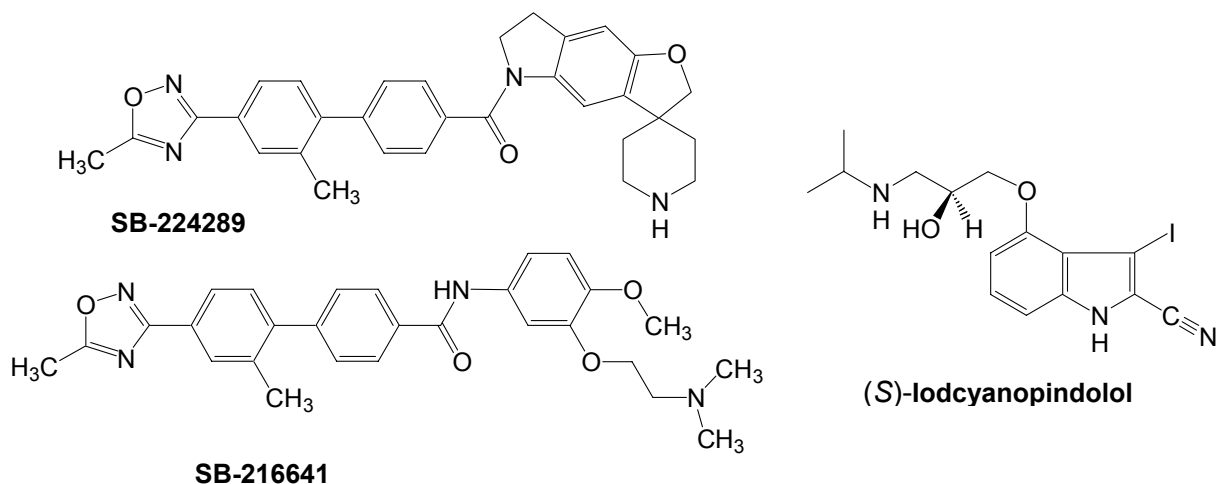
Abbildung 1.5 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten

1.2.1.2 5-HT_{1B}-Rezeptor

Bei den 5-HT_{1B}-Rezeptoren wird der des Nagetiers (rat r5-HT_{1B}) von dem des Menschen (h5-HT_{1B}, früher 5-HT_{1Dβ}) unterschieden [9]. Aufgrund der engen Verwandtschaft bzw. früheren Zuordnung zum 5-HT_{1D}-Rezeptor ist es verständlich, dass bisher noch keine sehr selektiven Antagonisten existieren. Der Rezeptor kommt postsynaptisch vor und als präsynaptischer Autorezeptor. Er ist in den Basalganglien (e.g. Substantia nigra, Globus pallidus) sowie im Vorderhirn (e.g. Striatum) lokalisiert und inhibiert als Autorezeptor nach Aktivierung die Freisetzung von 5-HT. Zentral ist er ferner als präsynaptischer Heterorezeptor auf glutamatergen und gabaergen Neuronen gefunden worden. In den kranialen Arterien ist das Vorkommen von pathophysiologischer Bedeutung bei Migräne – Kopfschmerzen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Triptane am vorgeschädigten Herzen sind auf das Vorkommen in den Koronararterien zurückzuführen [20]. Potente volle Agonisten sind **5-Carboxamido-tryptamin** (5-CT) und **RU-24969** [21].

Abbildung 1.6 Agonisten des 5-HT_{1B}-Rezeptors

Für die funktionelle Charakterisierung des 5-HT_{1B}-Rezeptors ist (S)-[¹²⁵I]Cyanopindolol ((S)-ICP) von Bedeutung. Mit ((S)-ICP) wurde auch die höhere Affinität einiger β-Adrenorezeptorantagonisten zum Rezeptor der Ratte gegenüber dem des Menschen aufgeklärt. Dies resultiert aus dem Austausch der Aminosäure Asparagin (r5-HT_{1B}) in der 7. Transmembranregion gegen Threonin (h5-HT_{1B}) [22]. Methiotepin ist ein potenter, aber unselektiver Antagonist. Als selektive Antagonisten sind **SB-216641** und **SB-224289** [23] (**Abb. 1.7**) bedeutend, die gegenüber 5-HT_{1D} Rezeptoren etwa 25-fach affiner sind [24].

Abbildung 1.7 Antagonisten des 5-HT_{1B} Rezeptors

1.2.1.3 5-HT_{1D}-Rezeptor

Dieser Rezeptor weist eine Homologie von 63 % gegenüber dem 5-HT_{1B}-Rezeptor auf. Er wird nur in geringer Menge im Vergleich zu dem 5-HT_{1B}-Rezeptor exprimiert. Nachgewiesen worden ist er in den Basalganglien (Globus pallidus und Substantia nigra) und in den Raphe-Kernen, in denen er als präsynaptischer (Auto-) Rezeptor fungiert. Als Heterorezeptor ist er auf noradrenergen Neuronen im menschlichen Vorhof gefunden worden. Physiologische Effekte scheinen ihm bisher nicht eindeutig zugeordnet werden zu können. Pathophysiologisch und therapeutisch ist er bei der Migräne bedeutend [25], die Triptane sind kombinierte, nicht zwischen 5-HT_{1B/D} Rezeptoren diskriminierende Agonisten. Der zuerst zugelassene 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonist war **Sumatriptan** (Imigran®), die danach zugelassenen Triptane (Bsp.: **Almotriptan**) unterscheiden sich pharmakokinetisch durch eine höhere Bioverfügbarkeit [26] und chemisch durch Rigidisierung der Struktur (e.g. **Frovatriptan** [27]). Der Agonist (S)-(-)-**PNU-109291** ist in Bindungsstudien etwa 5800-fach affiner als zum 5-HT_{1B} Rezeptor und im subnanomolaren Bereich wirksam. Das Eutomer ist etwa 300-fach wirksamer als das Distomer, am 5-HT_{2A} Rezeptor nur etwa 3.5-fach [28].

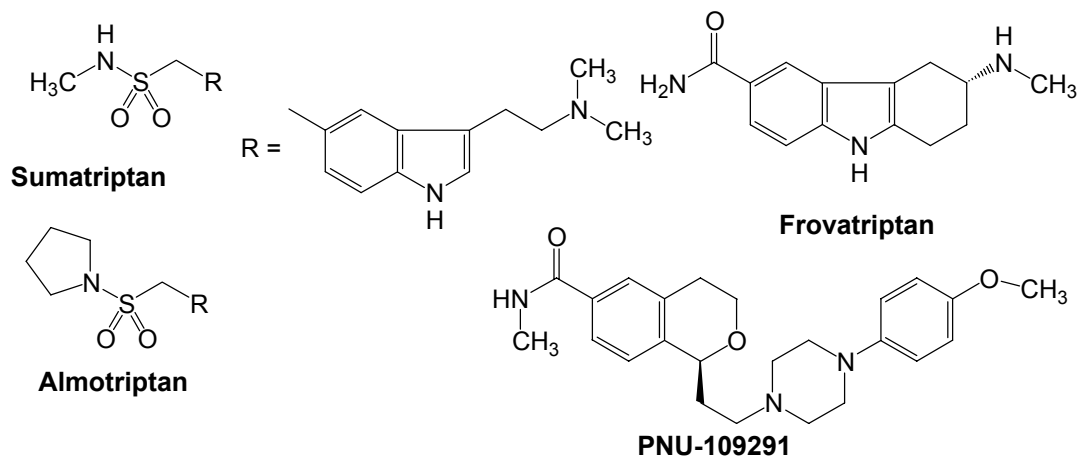


Abbildung 1.8 5-HT_{1D}-Rezeptor-Agonisten

Unter den Antagonisten ist besonders die Substanz **BRL-15572** [29] erwähnenswert, die gegenüber dem 5-HT_{1B} Rezeptor ein 60-fach affinerer 5-HT_{1D}-Rezeptorantagonist ist.

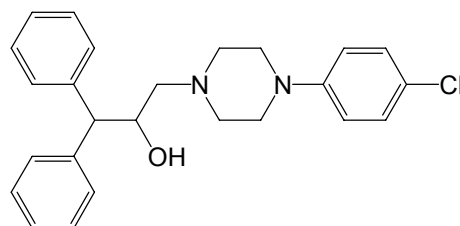


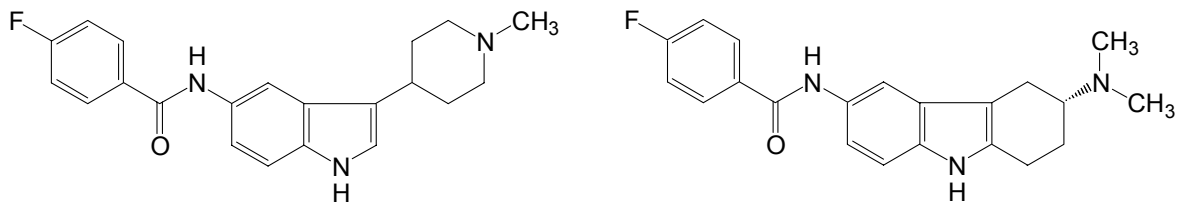
Abbildung 1.9 BRL-15572

1.2.1.4 5-ht_{1E}-Rezeptor

Die physiologische Funktion und Pharmakologie dieses Subtyps ist unbekannt. m-RNA dieses Rezeptors wurde gefunden, und zwar in höherer Menge in Bereichen der Hirnrinde und im Putamen, in niedrigerem Ausmaß auch in Regionen des Hypothalamus. Wahrscheinlich ist er postsynaptisch lokalisiert. Das Gen dieses Rezeptors codiert 365 Aminosäuren. Selektive Liganden sind noch nicht gefunden worden.

1.2.1.5 5-ht_{1F}-Rezeptor

Dieser Rezeptor weist innerhalb der Familie besonders große Homologie zum 5-ht_{1E}-Rezeptor auf. m-RNA wurde beim Meerschweinchen in größter Menge in der Hirnrinde und im Hippocampus gefunden. Radioligandbindungsstudien weisen auf eine gute Korrelation zwischen der m-RNA-Verteilung und dem Auftreten des Rezeptors hin. Seine Physiologie ist bis jetzt auch nicht weit aufgeklärt, es wird aber - ebenso wie bei den 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren - seine Beteiligung am Migränekopfschmerz diskutiert [30]. Die Triptane binden an den 5-HT_{1F}-Rezeptor, **Sumatriptan** ist auch hier ein voller Agonist. Mit **LY-334864** [30] und **LY-334370** (auch als [³H]-Radioligand verfügbar) existieren selektive volle Agonisten des 5-ht_{1F}-Rezeptors, selektive Antagonisten gibt es noch nicht.



LY-334370

LY-344864

Abbildung 1.10 Selektive 5-ht_{1F}-Rezeptoragonisten

1.2.2 5-HT₂-Rezeptorfamilie

Es sind bisher drei 5-HT₂-Rezeptoren charakterisiert und anerkannt [31]. Im Unterschied zu den 5-HT₁-Rezeptoren bindet Serotonin an diese mit geringerer Affinität [14]. Die codierenden Gene haben Introns. Die Rezeptoren sind an die Phospholipase C gekoppelt und bilden nach Aktivierung Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG), welche beide als second messenger wirken. IP₃ führt zu einer vermehrten Freisetzung von Calcium aus dem Sarkolemm.

1.2.2.1 5-HT_{2A}-Rezeptor

Bei diesem Rezeptor handelt es sich um den von Gaddum und Picarelli D-getauften und später als 5-HT₂-bezeichneten Rezeptor. Die Rezeptoren von Mensch, Maus und Ratte bestehen aus 471 Aminosäuren und konnten kloniert werden.

Dieser Rezeptor ist im Gehirn weit verbreitet, in höherer Dichte in der Hirnrinde, wo er postsynaptisch zu den Neuronen lokalisiert ist, die aus den dorsalen Raphe-Kernen entspringen. Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass er als Heterorezeptor auf gabaergen Interneuronen, auf glutamatergen corticopyramidal projizierenden Neuronen und cholinergen Neuronen im Hirnstamm vorkommt.

In der Peripherie ist er ebenfalls weit verbreitet in der glatten Muskulatur der Tunica media der Gefäße [32]. Auf diesem Vorkommen basieren die funktionellen *in-vitro* Testsysteme der Schwanzarterie (Arteria caudalis) [33], der Aorta thoracalis [34] und Vena jugularis [32] der Ratte. Auch wurde die Koronararterie (Arteria coronaria) des Kalbs [35] als funktionelles Testmodell genutzt. Die Arteria coronaria sinistra des Schweins, präziser der Ramus interventricularis anterior, ist einfach und robust präparierbar, doch ist die Zuverlässigkeit als funktionelles Testmodell fraglich, weil der Schild-Plot für Ketanserin und Spiperon Werte >1 ergibt (s. Abbildung 3.15). Eines der ersten Testmodelle waren Ligandbindungsstudien mit [3 H]-5-HT, [3 H]-LSD, [3 H]-**Spiroperidol** [36]. Schliesslich ist das Vorkommen des Rezeptors in den Thrombozyten von Bedeutung (siehe unten) [37].

Aus dieser Verteilung ergeben sich die physiologischen Funktionen des Rezeptors und seine therapeutische Relevanz: Die Blockade zentraler 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist entscheidend für die Wirksamkeit einiger atypischer Neuroleptika (e.g. **Clozapin**, **Risperidon**), die sich neben der Blockade zentraler 5-HT_{2A}-Rezeptoren durch die typische Blockade von Dopaminrezeptoren auszeichnen (D₂/D₄). Die Stimulation der vasalen 5-HT_{2A}-Rezeptoren führt zu einer Kontraktion der Gefäße, therapeutisch ist der Antagonismus dieses Effektes alleine aber nicht zur Blutdrucksenkung [38] nutzbar. Bei Ketanserin (**Abb. 1.13**) soll die blutdrucksenkende Wirkung durch Blockade von α_1 -Adrenozeptoren vermittelt werden. Auch die Substanz **ICI 169.369** (**Abb. 1.16**) ist erfolglos als Antihypertensivum getestet worden [39], obwohl sie ein potenter Antagonist des 5-HT_{2A}-Rezeptors ist. Therapeutisch genutzt werden kann dagegen die Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors der Blutplättchen, wie sich an der in Japan als Antikoagulans zugelassenen Substanz **Sarpogrelat** (**Abbildung 1.16**) zeigt.

Der 5-HT_{2A}-Rezeptor weist unter den 5-HT-Rezeptoren die Besonderheit einer allosterischen Bindungsstelle auf. Für diese sind sowohl Aktivatoren als auch Desaktivatoren beschrieben. Zu ersteren gehören beispielsweise **Ketanserin** [40], **ICI 169369** [41], (*R*)- α -**Methylketanserin** [42], zu letzteren Methysergid [40], Ritanserin und (*S*)- α -**Methylketanserin** [42]. Desaktivatoren zeigen einen nicht-kompetitiven Antagonismus - 5-HT kann keinen Maximaleffekt mehr bewirken und die verursachten Kontraktionen sind langsam. Aktivatoren sind nach Inkubation in der Lage, die durch Desaktivatoren verursachte Depression aufzuheben, haben aber in Abwesenheit eines Desaktivators keinen (aktivierenden) Effekt. Diese hypothetische allosterische Bindungsstelle zeigt eine ausgeprägte Stereoselektivität gegenüber Enantiomeren eines Deaktivators [43].

Egan et al haben ein Rezeptormodell vorgeschlagen [44], welches mögliche konstitutive Aktivität des Rezeptors postuliert durch spontane Isomerisierung in eine aktive Form (**Abbildung 1.11**). Bewiesen wurde dies durch die unterschiedlichen Affinitäten von (Partial-) Agonisten zu der aktiven bzw. inaktiven Konformation des Rezeptors (markiert durch radioaktive Agonisten und Antagonisten) und der Korrelation der Affinitäten mit der intrinsischen Aktivität.

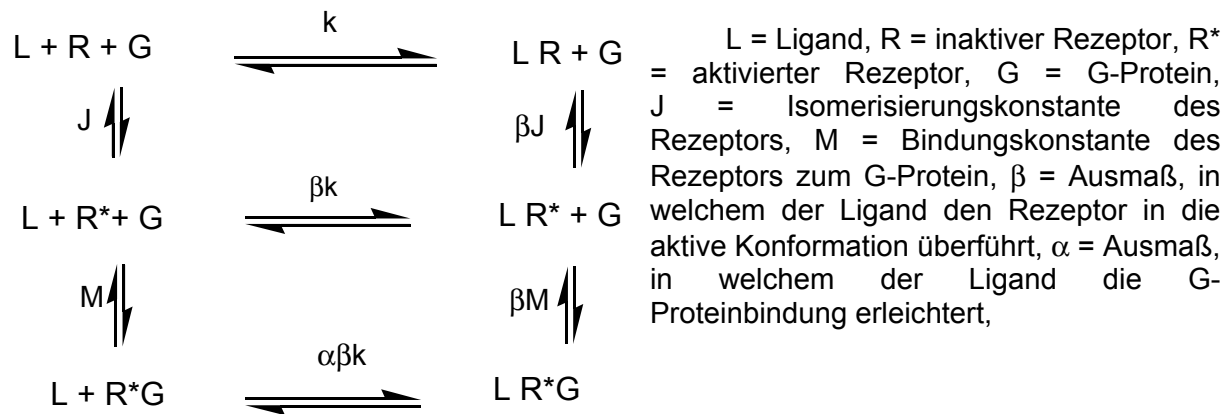


Abbildung 1.11 Revidiertes, erweitertes Ternärkomplexmodell nach *Egan et al*.

Üblich ist für Neurotransmitterrezeptoren eine Downregulation nach Exposition mit Agonisten [45] oder die Upregulation nach Antagonistenexposition. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor jedoch kann nach Exposition mit Antagonisten sowohl up- als auch downreguliert [46] werden. Dasselbe Phänomen ist für Agonisten beschrieben worden [47].

Es existieren wenige potente Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors, die zudem wenig selektiv gegenüber 5-HT_{2B/C}-Rezeptoren sind. Dabei ist im Zusammenhang mit dieser Arbeit bemerkenswert, dass der Rezeptor auch Enantiomere von Agonisten stereochemisch nicht besonders diskriminiert. So zeigt (*S*)- α -Methyl-5-HT, ein voller Agonist, nur eine Stereoselektivität (*S/R*) von 2/1 bis 23/1. Auch Amphetaminderivate wie (*R*)-DOB und (*R*)-DOI (**Abbildung 1.12**), die potente partielle Agonisten sind, werden nur mit einem Verhältnis von 6/1 und 3/1 durch den Rezeptor diskriminiert [48, 49]. Hochpotente achirale Partialagonisten (**II**) sind von Heim entwickelt worden; die von Heim entwickelten, mäßig potenten chiralen Partialagonisten (**I**, **Abbildung 1.12**) werden ebenfalls nur mit einem Verhältnis von maximal 22 zu 1 unterschieden [50].

Für Phenylethylaminderivate und verwandte Substanzen (e. g. **A**(mino)**M**(ethyl)-**D**(ihydro)**A**(ntracen) [51]) haben *Westkaemper und Glennon* ein Bindungsmodell postuliert [52] bzw. das von *Höltje und Jendretzki* postulierte [53] bestätigt aufgrund von Bindungsdaten, Rezeptormodellen und Punktmutationen. Demnach überlappen eine Agonisten- und Antagonistenbindungsstelle, denen die Bindungsstelle für die Aminfunktion der Liganden gemeinsam ist. Deswegen können strukturell sehr ähnliche Liganden verschiedene Wirkqualitäten haben und deswegen wirken sich Punktmutationen bei analogen Substanzen teilweise unerwartet stark aus und im anderen Fall nicht.

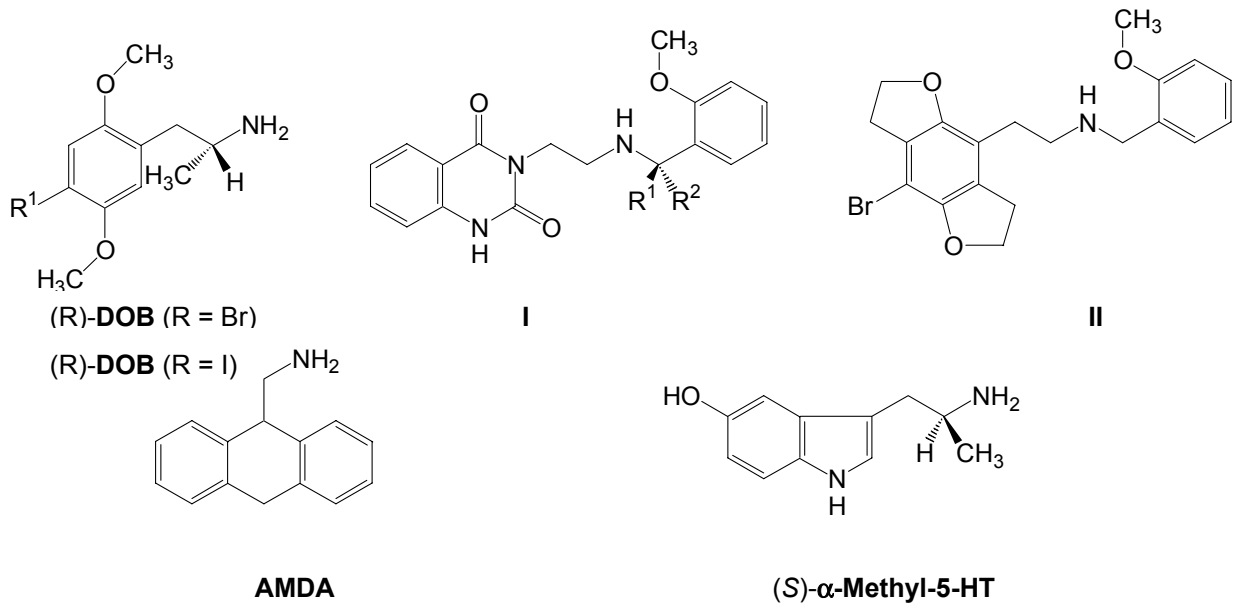


Abbildung 1.12 Selektive (Partial-)Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors und **AMDA**

Hochpotente Antagonisten ($pA_2 > 9$) am 5-HT_{2A}-Rezeptor gibt es zahlreich. Es wird versucht, sie in drei Kategorien zu klassifizieren [52]: 1. Arylpiperazine/-piperidine und Alkylpiperazine/-piperidine (**Abbildung 1.13**), darunter fällt der kompetitive Referenzantagonist **Ketanserin** [54],

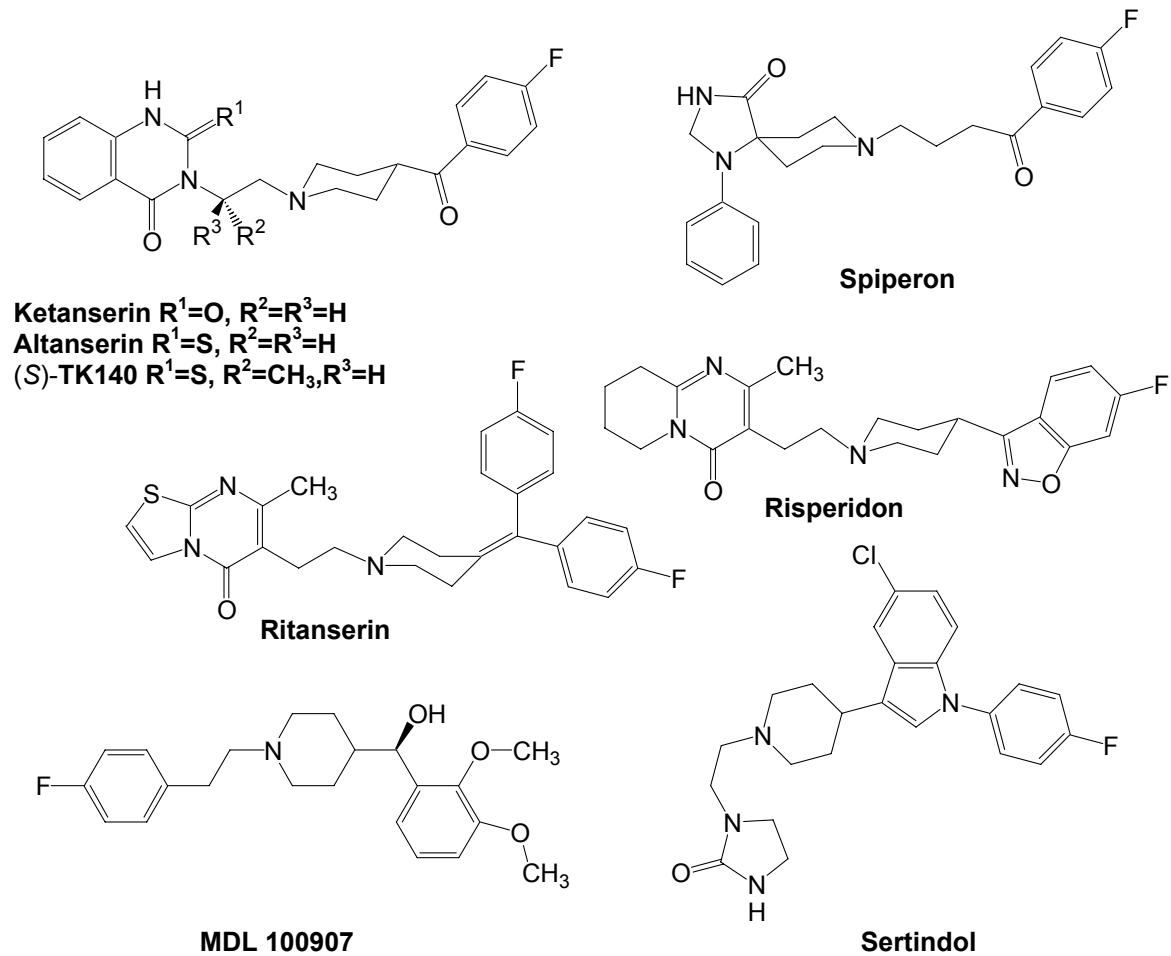


Abbildung 1.13 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten aus der Gruppe der Aryl/-Alkylpiperidine/-piperazine

2. Tri- bzw. polycyclische Verbindungen (**Abbildung 1.14**), beispielsweise **Clozapin**, **Methiotepin** und 3. Andere (**Abb. 1.16**), zu denen beispielsweise **ICI 169.369** und **ICI 170.809** gerechnet werden. Der bisher potenteste beschriebene 5-HT_{2A}-Antagonist wurde von Kläß [43] synthetisiert, dieser ist aber nicht kompetitiv. (*S*)-**TK-140** ist ein chirales Derivat des Altanserins mit einem pA₂ von 11.13. Gegenüber (diesen) nichtkompetitiven Antagonisten scheint der Rezeptor deutlich höhere Stereoselektivität als gegenüber kompetitiven zu zeigen. **MDL100907** ist ein kompetitiver Antagonist, der gegenüber **Ketanserin** noch potenter und selektiver ist [55]. Das Eutomer des **MDL** und verwandter Substanzen ist das (*R*)-konfigurierte, das ebenfalls nur etwa 20-fach potenter ist als das Distomer [56].

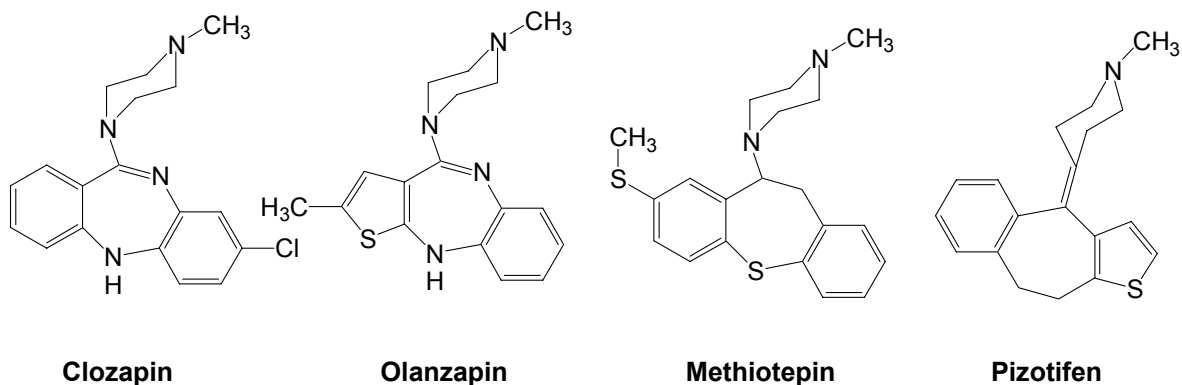


Abbildung 1.14 Antagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit tri-/polycyclischer Struktur

Clozapin ist ein Prototyp der atypischen Neuroleptika. Für die Wirksamkeit ist die Potenz an D₂-Rezeptoren entscheidend, für die Einordnung als atypisch der Quotient aus 5-HT_{2A}/D₂- Rezeptorblockade [57]. Doch weder die Affinität zu D₄-Rezeptoren, noch das 5-HT_{2A}/D₄- Verhältnis oder das D₂/D₄-Verhältnis kann als verlässliches Kriterium zur Einteilung als atypisch herangezogen werden. Dabei wird der 5-HT_{2A}-Blockade die Verbesserung der negativen Symptome (beispielsweise Apathie), der D_{2/4}-Blockade die Verbesserung der positiven Symptome (Halluzinationen) zugeschrieben.

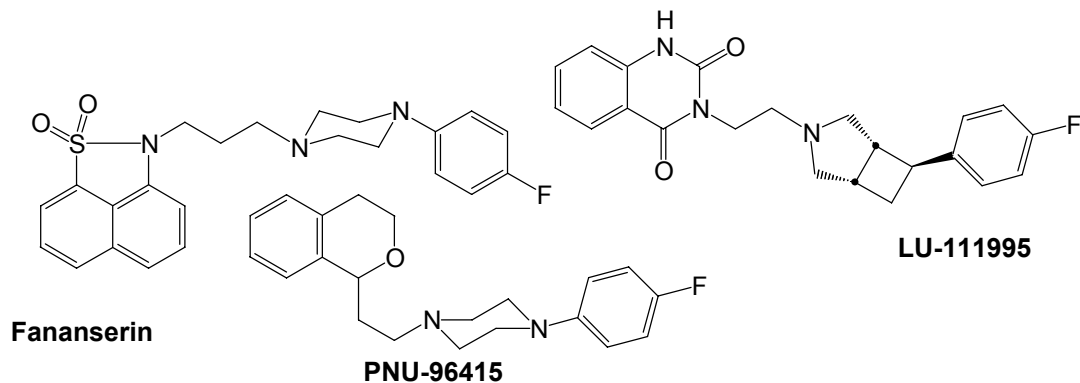


Abbildung 1.15 Selektive 5-HT_{2A}/D₄-Antagonisten

Die in **Abbildung 1.15** gezeigten selektiven 5-HT_{2A/D4}-Rezeptorantagonisten [58] können strukturell natürlich der 1. Gruppe (**Ketanserin**-ähnliche Strukturen) zugeordnet werden. Da sich jedoch herausstellt, dass viele atypische Neuroleptika partielle Agonisten des 5-HT_{1A} Rezeptors sind (e.g. **Clozapin**), ist auch dieser Rezeptor an der Wirksamkeit atypischer Neuroleptika möglicherweise entscheidend beteiligt [59]. Schliesslich sind 5-HT_{1A}-Agonisten ja auch anxiolytisch wirksam.

Zu der „anderen“ Gruppe wird **ICI 169.369** gerechnet, neben **Sarpogrelat** (Anplag[®], pA₂ = 8.2 (Rattenschwanzarterie (RTA)) - erkennbar ein Prodrug - sowie die hochpotente Substanz **R-96544** (pA₂ = 10.5 (RTA)) [60]. Eine Strukturähnlichkeit dieser 3 Substanzen wird durch die abgebildeten Konformationen verdeutlicht. **R-96544** besitzt zwei Stereozentren und auch bei dieser Struktur sind die eudismischen Quotienten der beiden Enantiomerenpaare nicht deutlich größer als die anderer 5-HT_{2A}-Liganden: 2:1 und 25:1. Der Unterschied zwischen dem hier dargestellten (*R,R*) konfigurierten und dem (*2S,4R*) konfigurierten beträgt 31:1 [61]. Auch die Enantiomere des Hauptmetaboliten (pA₂:(*R*) = 9.04, (*S*) = 8.81) von Sarpogrelat zeigen nur eine Stereoselektivität von maximal 3:1 an der Rattenschwanzarterie und scheinen wie Sarpogrelat allosterische Aktivatoren zu sein [62].

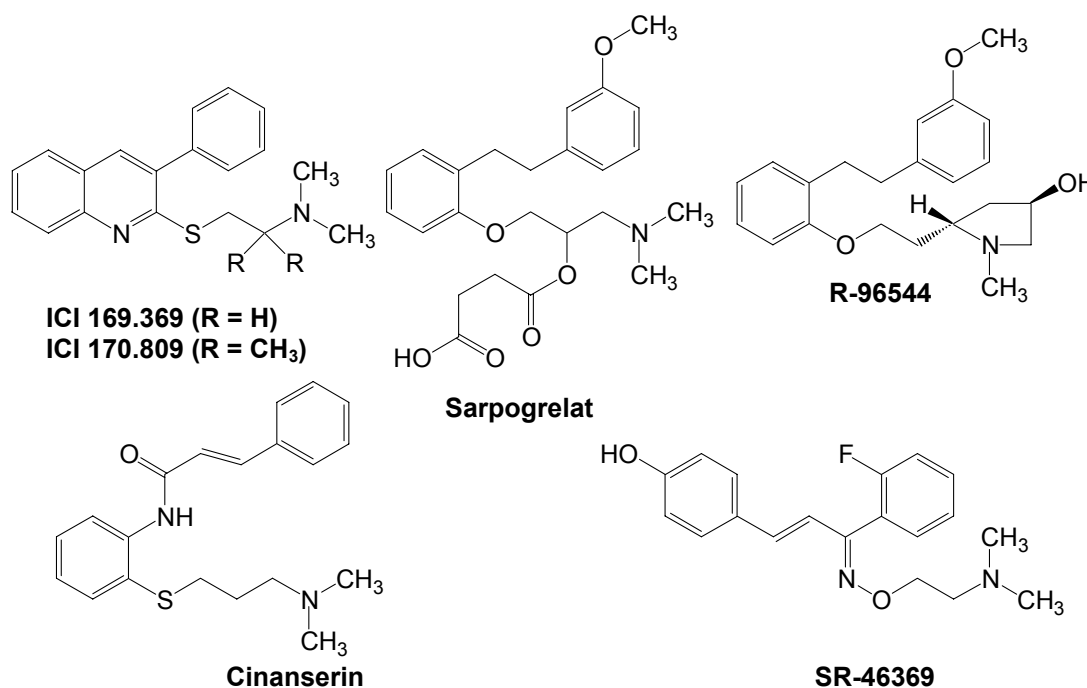


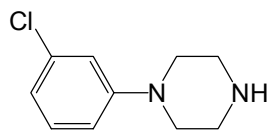
Abbildung 1.16 „Andere“ 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten

Bei den ebenfalls in **Abbildung 1.16** abgebildeten Substanzen **Cinanserin** und **SR-46369** fällt auf, dass es sich auch um dimethylierte Amine handelt. Ebenfalls ist zu vermuten, dass alle Substanzen dem vom Mokrosz et al. [63] und Andersen et al. [64] entwickelten Modell für 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten entsprechen. Demnach existiert ein dreieckiges Bindungsareal mit definierten Abmessungen, dessen Ecken durch zwei Aromaten und ein Amin besetzt werden.

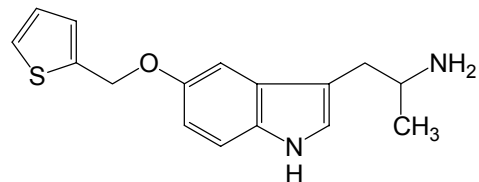
1.2.2.2 5-HT_{2B}-Rezeptor

Der Rezeptor der Maus ist mit 504 Aminosäuren deutlich größer als der von Ratte und Mensch (479 und 481 Aminosäuren, respektive). Die Rezeptoren dieser Spezies konnten kloniert werden. Die Stimulation des 5-HT_{2B}-Rezeptors kann im Unterschied zu den beiden anderen Rezeptoren dieser Familie zu einer Öffnung spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle führen [65]. Ebenso ist er nur in relativ geringer Menge im ZNS zu finden und zwar offensichtlich nur in einigen wenigen Hirnregionen wie dem Kleinhirn, im dorsalen Hypothalamus und in dem mittleren Mandelkern [66]. Er ist derjenige Rezeptor, der die Kontraktion des Magenfundus der Ratte vermittelt, dieser Effekt wurde bereits 1957 von *Vane* beschrieben [67]. Des weiteren kommt er im Gefäßendothel vor und verursacht durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid eine Relaxation [68]. Besonders die Arteria pulmonalis des Schweins (PPA) ist ein geeignetes funktionelles Testmodell [69], ferner die Vena jugularis der Ratte [70]. Aufgrund seines Vorkommens in (humanen) cerebralen Blutgefäßen und der antagonistischen Aktivität einiger prophylaktisch wirksamer Migränetherapeutika (e.g. **Lisurid** pA₂ = 10.32 (PPA)[71], **Abbildung 1.18**) wird die Beteiligung am Migränekopfschmerz diskutiert.

Volle Agonisten des Rezeptors sind neben 5-HT Tryptaminanaloga (e.g. 5-Methoxytryptamin (ohne Abb.)). **BW 723C86** [70] (**Abbildung 1.17**) und **m-CPP** sind nur partiell agonistisch wirksam.



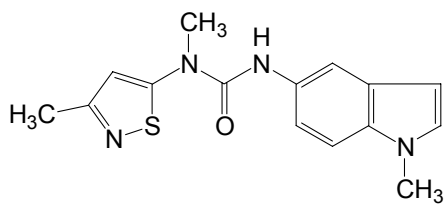
m-CPP



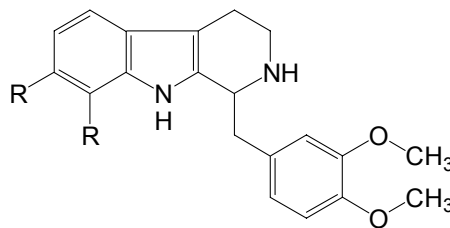
BW 723C86

Abbildung 1.17 (partielle) Agonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors

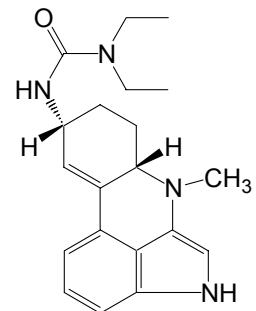
Ein etwa 140-fach selektiver Antagonist gegenüber dem 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor ist **SB-204741** [72], mit **LY-23728** und **LY-287375** (**Abbildung 1.18**) sind weitere verfügbar.



SB-204741



LY-23728 (R = H), LY-287375 (R = CH₃)



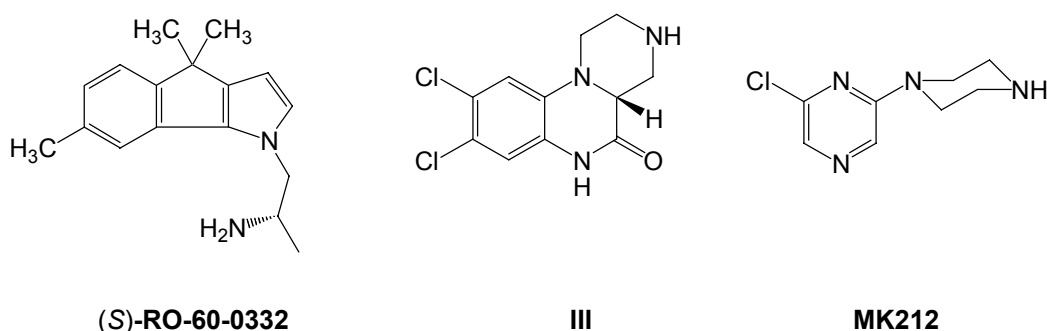
Lisurid

Abbildung 1.18 (Selektive) Antagonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors

1.2.2.3 5-HT_{2C}-Rezeptor

Der 5-HT_{2C}-Rezeptor ist bis jetzt nur im ZNS gefunden worden, in grösster Dichte im Plexus Chorioideus, aber auch in der Hirnrinde (e.g. Nucleus olfactorius), im limbischen System (e.g. Amygdala) und in den Basalganglien (e.g. Substantia nigra). Er ist hauptsächlich postsynaptisch lokalisiert. Zu den Besonderheiten des Rezeptors gehört, dass das Gen dieses Rezeptors im Gegensatz zu den anderen beiden Rezeptoren der Familie 3 Introns hat, und dass er möglicherweise 8 Transmembrandomänen hat [73]. Ferner findet eine Downregulation statt nach Exposition sowohl von Antagonisten als auch Agonisten, analog dem 5-HT_{2A}-Rezeptor (siehe dort). Die Stimulation des Rezeptors führt zu reduziertem Bewegungsverhalten, verminderter Nahrungsaufnahme und gesteigerter Angst [74].

Ein voller, aber nicht selektiver Agonist am 5-HT_{2C}-Rezeptor ist **MK212**, nicht selektive, partielle Agonisten **mCPP** (**Abbildung 1.17**) und **TFMPP** (ohne Abb.). Neuere volle Agonisten sind (*S*)-**RO-60-0332** [75] und Substanz **III** (**Abbildung 1.19**), für die ein Einsatz bei Adipositas diskutiert wird [76].



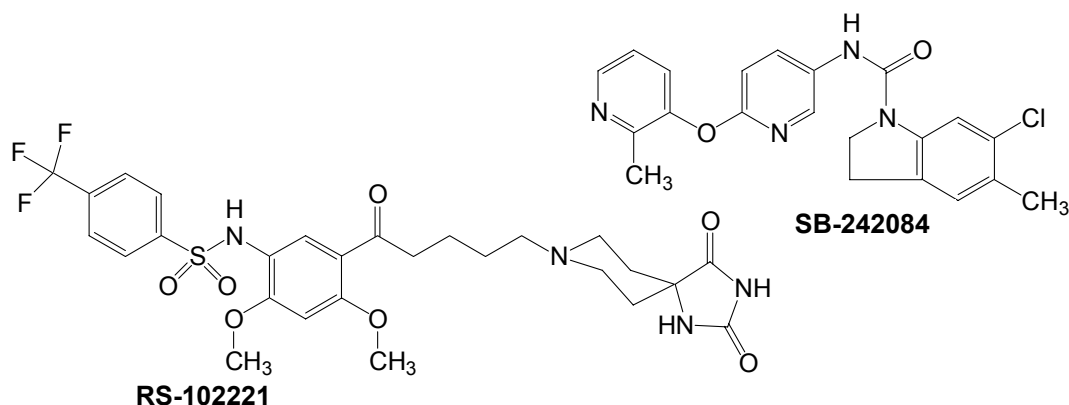
(S)-RO-60-0332

III

MK212

Abbildung 1.19 Volle Agonisten des 5-HT_{2C}-Rezeptors

Mit den Substanzen **RS-102221** [77] und **SB-242084** [78] sind zwei Antagonisten verfügbar, die etwa 100-fach selektiv gegenüber den anderen 5-HT₂ Rezeptoren sind. Interessanterweise ist für **Clozapin** ein inverser Agonismus beschrieben worden [79].



RS-102221

SB-242084

Abbildung 1.20 Hochselektive Antagonisten des 5-HT_{2C}-Rezeptors

1.2.3 5-HT₃-Rezeptor

Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein liganden-gesteuerter Ionenkanal, der aus 5 identischen Untereinheiten aufgebaut ist. Jede dieser Untereinheiten besteht aus 4 transmembranären Domänen [80]. Der Rezeptor des Menschen [81], der Maus, der Ratte und des Meerschweinchens konnte kloniert werden. Er weist eine Selektivität für Natrium- und Kaliumionen auf und kann allosterisch aktiviert werden durch Ethanol, Trichlorethanol und einige anästhetisch wirkende Pharmaka [82]. Die Affinitätskonstanten von Liganden variieren zwischen den Species stark und auch innerhalb derselben Species je nach Gewebe. Der Rezeptor kommt sowohl im ZNS vor, dort ist sein Vorkommen in der Area postrema des Hirnstamms und im Nucleus accumbens von Bedeutung, als auch in Nervengeflechten der Peripherie, im Plexus myentericus, und auf sensorischen Nerven. In der Area postrema führt die Aktivierung des 5-HT₃-Rezeptors zu einer Auslösung des Brechreflexes; hier ist der Ansatz für die Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostatika-induziertem Erbrechen. Unter Zytostatikatherapie kommt es zur Zerstörung der enterochromaffinen Zellen des Darms und Freisetzung von 5-HT. Dieses aktiviert sensorische Afferenzen, die zur Area postrema projizieren [83]. Das Vorkommen als Heterorezeptor auf dopaminergen Neuronen im Nucleus accumbens wird für das diskutierte antipsychotische Potential von 5-HT₃-Antagonisten verantwortlich gemacht. Sowohl Obstipation als auch Diarrhoe werden als gelegentliche Nebenwirkung von 5-HT₃-Antagonisten beobachtet. Die Unterdrückung des von Bezold-Jarisch Reflexes ist ein *in-vivo* Testmodell für 5-HT₃-Antagonisten [84].

Agonisten des 5-HT₃-Rezeptors sind **2-Methyl-5-HT** (ohne Abb.), **Quipazin** und die Phenylbiguanide [85], von denen **m-Chlor-phenylbiguanid** repräsentativ genannt sei. **YM-31616** ist ein neuerer selektiverer Agonist [86].

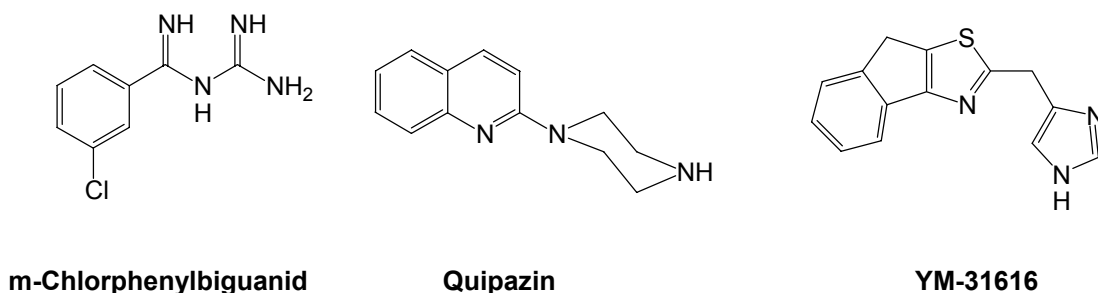


Abbildung 1.21 5-HT₃ Agonisten

5-HT₃-Antagonisten gibt es inzwischen reichlich. Prototypen sind **Ondansetron** und **Granisetron** [87]. Die ersten Vertreter der Setrone weisen zumeist ein bicyclisches, aromatisches System auf, welches über eine Carbonylfunktion mit einem basischen Heterocyclus (Tropan, Chinuclidin) verknüpft ist [87]. Bei neueren Setronen ist an das aromatische System oftmals ein weiterer (nicht-aromatischer) Ring anelliert und der Heteroalicyclus gegen ein Imidazol ausgetauscht. Strukturell hervorgehoben werden soll

noch **Lerisetron** [88], welches aufgrund seiner Benzylsubstitution und des Piperazinringes ein wenig an die synthetisierte Substanz **24** (Abbildung 2.9) erinnert. Bei (*S*)-**Zacoprid** ist schon die enge strukturelle Verwandtschaft zu 5-HT₄-Rezeptorliganden sichtbar, diese Substanz ist ein partieller 5-HT₄-Agonist, von der auch ein [³H] und [¹²⁵I]-Radioligand hergestellt worden ist.

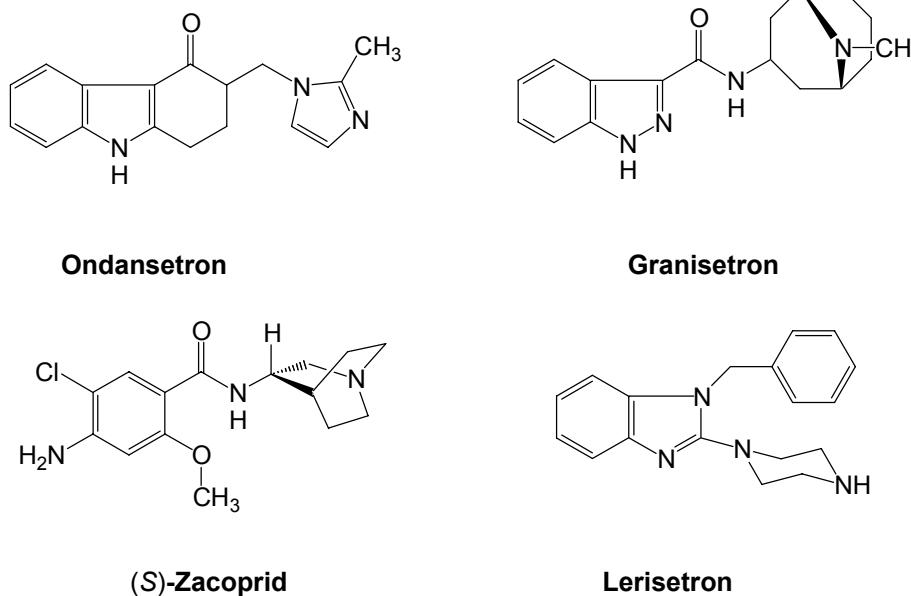


Abbildung 1.22 5-HT₃-Antagonisten

1.2.4 5-HT₄-Rezeptor

Vom 5-HT₄-Rezeptor sind bis heute mehrere Splice-Varianten speciesübergreifend kloniert (5-HT_{4(a)-(d)}), die sich alle nach dem Leucin im carboxyterminalen Ende in Position 8 unterscheiden [89]. Der Rezeptor kommt im ZNS speciesübergreifend vor allem im nigrostriatalen und mesolimbischen System vor, in der Peripherie im Plexus myentericus, Musculus detrusor (Blase) [90], sowie im Atrium und Ventrikel (Herz) [91]. Intrazellulär ist der Rezeptor positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt. Aktivierung führt zu der Phosphorylierung und zur Schliessung spannungsabhängiger Kaliumkanäle, was zu gesteigerter Erregbarkeit führt. Phosphorylierung des Rezeptors führt zu seiner schnellen Desensibilisierung. Sowohl an cholinergen Neuronen im ZNS als auch im Plexus myentericus führt die Aktivierung des 5-HT₄-Rezeptors zur vermehrten Freisetzung von Acetylcholin [92], was im Darm zu einer vermehrten Peristaltik [93] und zu einem prokinetischen Effekt führt. Am Herzen führt die Stimulation des Rezeptors zu Tachykardie, positiver Inotropie und Arrhythmien. Aufgrund letztgenannter Wirkung wurde **Cisaprid (Abbildung 1.23)** vom Markt genommen. Geeignete funktionelle Testmodelle sind das Meerschweinchenileum [94] und der Rattenösophagus neben dem Meerschweinchenkolon und Schweinevorhof.

5-HT₄-Agonisten enthalten als gemeinsames Strukturmerkmal einen 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäurebaustein. Die älteren Vertreter wie beispielsweise **Cisaprid** weisen

noch Affinität zum 5-HT₃ Rezeptor auf, die neueren Agonisten **Prucaloprid** und **SC-53116** [95] sind deutlich selektiver.

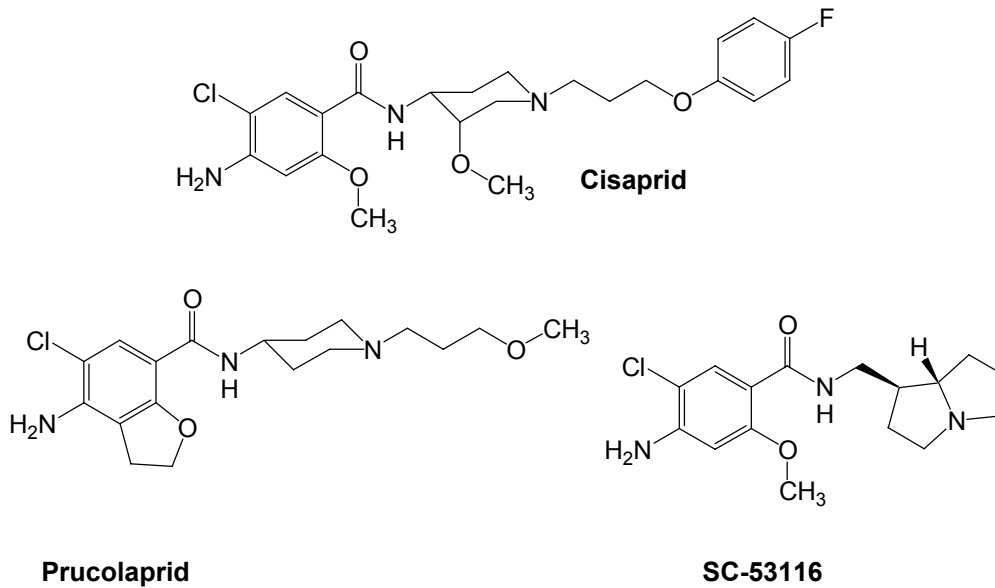


Abbildung 1.23 5-HT₄-Agonisten

Die Antagonisten können in Metoclopramid-analoga Verbindungen (e. g. **SB-204070** (R = Cl), **SB-207710** (R = I) [96]), und Indol-haltige Verbindungen unterteilt werden wie das häufig als „pharmakologisches Werkzeug“ benutzte selektive, hochpotente (pA₂ 9.2 – 9.7 (Meerschweinchenkolon)) **GR-113808** [97] und die Substanz **SB-207266** [98].

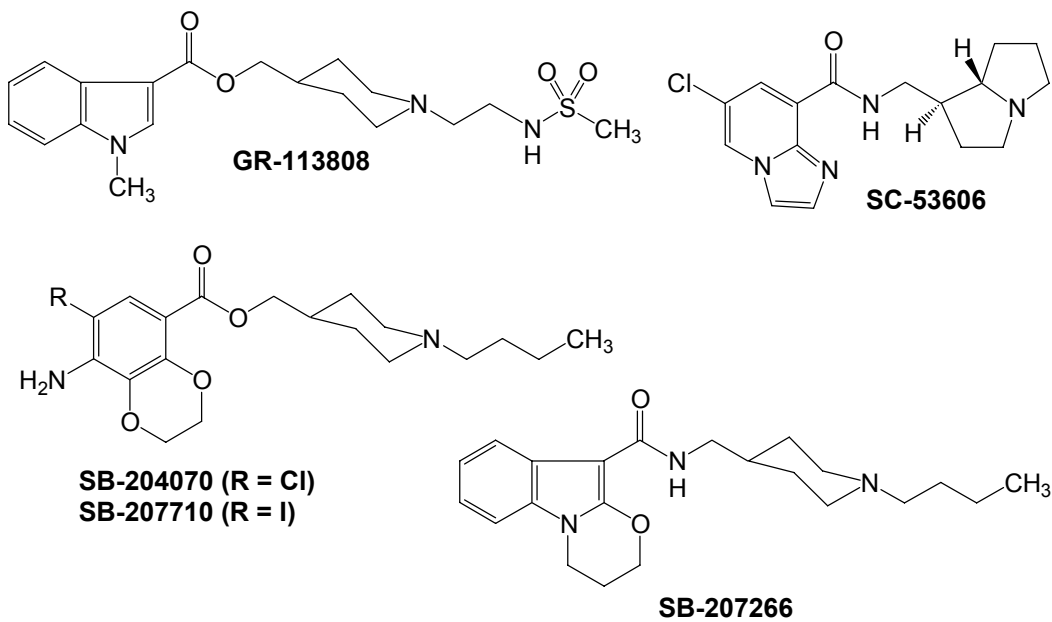


Abbildung 1.24 5-HT₄-Antagonisten

1.2.5 5-HT₅-Rezeptor

Diese Familie besteht aus 2 Subtypen. Für Ratte und Maus konnten beide Subtypen kloniert werden, während beim Menschen das 5-HT_{5B}-Rezeptorgen durch Stopcodons unterbrochen ist und kein funktionelles Protein codieren kann [99]. Möglicherweise ist der 5-HT_{5A}-Rezeptor als präsynaptischer Autorezeptor an circadianen Rhythmen beteiligt [100]. Der h5-HT_{5A}-Rezeptor soll ähnlich wie der murine eine hohe Affinität für [³H]-5-CT und [¹²⁵I]-LSD aufweisen, selektive Liganden sind aber nicht bekannt.

1.2.6 5-HT₆-Rezeptor

Der 5-HT₆-Rezeptor ist wie der 5-HT₄-Rezeptor positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt. Er konnte 1993 identifiziert werden, Subtypen sind bis heute nicht bekannt. Er scheint nur zentral vorzukommen und ist im ZNS verbreitet im Striatum, Nucleus accumbens [101], nachgewiesen durch Studien mit [¹²⁵I]SB258585, und im cerebralen Cortex, vermutlich postsynaptisch. Studien mit SB-7134, einem selektiven Antagonisten, deuten darauf hin, dass er eine Funktion ausübt bei Lernprozessen. Ausserdem setzt er die Krampfschwelle herauf [102].

An selektiven Agonisten ist bisher nur 2-E(thyl)M(ethoxy)D(imethyl)T(ryptamin) (**Abbildung 1.25**) bekannt. Erste Antagonisten waren Ro-04-6790 und Ro-63-0563. SB-7134 ist in Bindungsstudien 3 Zehnerpotenzen selektiv gegenüber den anderen 5-HT Rezeptoren und penetriert zu knapp 20 % die Blut-Hirn-Schranke. Gemeinsames Element aller 5-HT₆-Antagonisten (bis auf PMDT) ist eine Sulfonamidstruktur, die unmittelbar zwei aromatische Systeme verknüpft. Interessanterweise weisen einige atypische Neuroleptika wie Clozapin und Olanzapin nennenswerte Affinitäten zum 5-HT₆-Rezeptor auf [103].

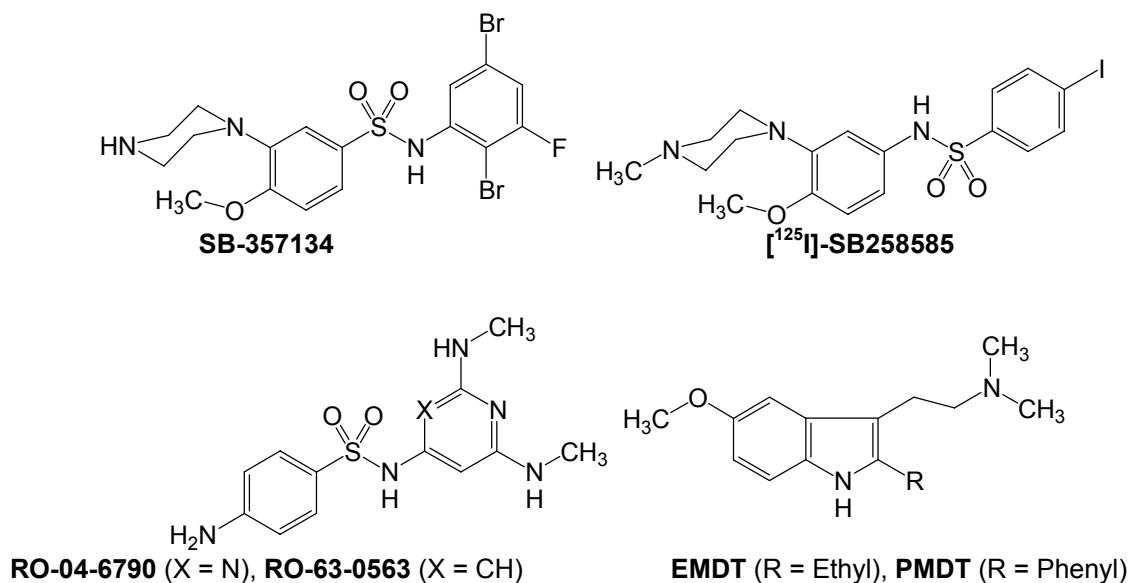


Abbildung 1.25 Selektive 5-HT₆-Rezeptorliganden

1.2.7 5-HT₇-Rezeptor [104]

Der 5-HT₇-Rezeptor konnte bisher für den Menschen, die Maus, Ratte und das Meerschweinchen kloniert werden. Subtypen sind bisher nicht bekannt, aber 4 Splicevarianten 5-HT_{7(a) – (d)} aufgrund der Existenz zweier Introns in dem für den Rezeptor codierenden Gen. Die Ratte kann nur die Splicevarianten (a) – (c) exprimieren, der Mensch nur (a), (b), und (d). Der Rezeptor ist positiv an die Adenylylzyklase gekoppelt wie 5-HT₄- und 5-HT₆-Rezeptoren [105].

Im Gehirn ist der Rezeptor in hoher Dichte im Thalamus, Hypothalamus und Hippocampus nachgewiesen worden, in der Peripherie in Gefäßen, beispielsweise in der Kaninchenaorta, der Vena cava des Schweins und dem Ileum der Maus [106]. Vor kurzem wurde von dem ersten funktionellen 5-HT₇-Rezeptormodell berichtet, dem Eileiter von Säuen [107], an dem der Rezeptor eine glattmuskulär vermittelte Relaxation verursacht.

Selektive Agonisten sind nicht verfügbar, eine hohe Affinität weisen **5-CT**, **5-HT** und **8-OH-DPAT** auf. Der erste selektive Antagonist war **SB-258719** (**Abbildung 1.26**), der anhand von Bindungsstudien eine 100 – fache Selektivität gegenüber anderen 5-HT Rezeptoren aufweist [108]. Eine rigidisierte Variante davon ist **SB-269970**, welches mittlerweile als Radioligand verfügbar ist. Strukturell anders ist **DR-4004**, welches affiner ($pA_2 = 9.31$ ([107])), aber weniger selektiv als **SB-258719** ist. Auch neuere überbrückte Derivate (**IV**) von **DR-4004** aus derselben Gruppe weisen keine höhere Selektivität auf [109]. Ferner weist **Methiotepin** eine hohe Affinität ($pK_i = 9.0$) auf.

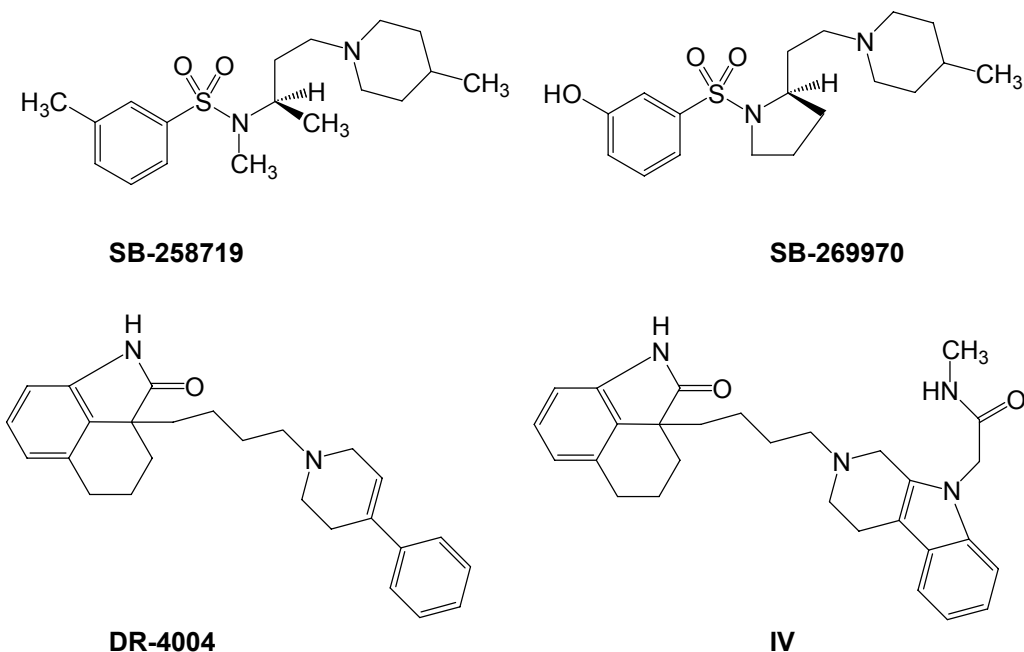


Abbildung 1.26 Selektive Antagonisten des 5-HT₇-Rezeptors

1.3 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, neue potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten herzustellen und die Stereoselektivität des 5-HT_{2A}-Rezeptors gegenüber Liganden zu untersuchen, hier am Beispiel von Derivaten der Patentsubstanz **ICI 169.369**, von der bekannt ist, dass sie ein kompetitiver Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor ist. Ausführliche Veränderungen des Chinolins und des 3-Phenylsubstituenten sind publiziert [110]. Von *Alhaider et al.* [111] ist über die antagonistische Aktivität von Derivaten berichtet, bei denen sich der Phenylring in 4-Position des Chinolins befindet. Dimethylierung der Seitenkette in 1-Position resultiert in einem noch stärkeren Antagonisten **ICI 170.809 (9C)**, so dass möglicherweise das Potential der Substanz noch nicht komplett ausgeschöpft ist. Rezeptormodelle oder Molecular Modeling-Studien, in denen **ICI 169.369** benutzt wurde, existieren nicht.

Es gibt bisher keine Publikation zur Aktivität von chiralen Derivaten von **ICI 169.369**, die durch (Alkyl-) Substitution der Seitenkette entstehen. Die Synthese und pharmakologische Charakterisierung dieser chiralen Derivate ist Hauptziel dieser Arbeit. Neben der Synthese chiraler Derivate bietet es sich an, das Potential der Patentsubstanz vollständig auszuloten durch Austausch der Methylgruppen, etwa unter Einführung weiterer basischer Zentren, chiraler Substituenten oder Partialstrukturen bekannter potenter 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden. Dadurch ergibt sich eventuell auch die Möglichkeit, Aussagen zu dem Bindungsverhalten der Patentsubstanz zu treffen und es mit dem anderer 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden [112] zu vergleichen.

Die pharmakologische Charakterisierung soll an der Rattenschwanzarterie vorgenommen werden, einem etablierten Modell zur Charakterisierung von 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden. Interessant ist ein Vergleich der Werte, die an der Ratte erhalten werden, mit denen eines weiteren pharmakologischen Modells, an dem sich 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelte Effekte messen lassen.

2 CHEMISCHER TEIL

Die synthetisierten Substanzen weisen als gemeinsames Strukturelement ein Chinolin auf, welches an Position 3 mit einem Phenylring substituiert ist. Durch eine Sulfanstruktur in Position 2 wird das Chinolin über einen Alkylrest mit einer Aminfunktion verbunden. Diese Aminfunktion wird auch substituiert.

Die produzierten Substanzen fallen bei Raumtemperatur als ölige Basen an. Sie kristallisieren in der Regel gut mit Oxalsäure (1:1) und sind als Salze stabil gegenüber Feuchtigkeit, Licht und Wärme. Das Problem bei der Synthese sind in beiden Positionen Nachbargruppeneffekte des jeweils benachbarten C-Atoms.

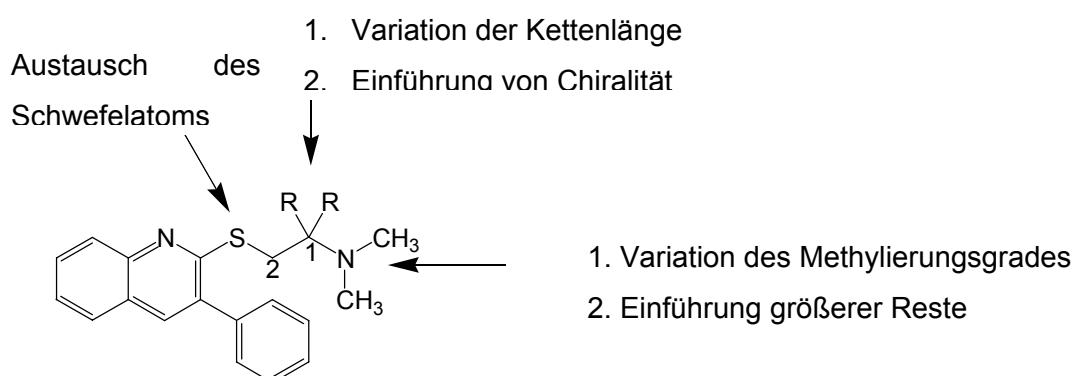
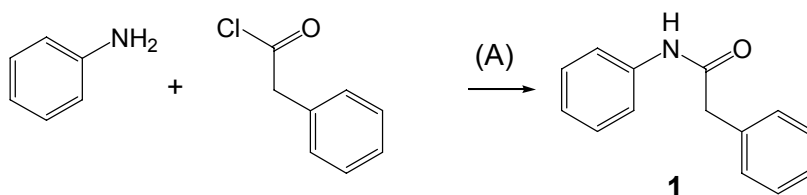


Abbildung 2.1 Patentverbindungen **ICI 169.369** (R = H) und **ICI 170.809** (R = CH₃) mit angestrebten Variationen

2.1 Synthese des Grundgerüsts

Die Synthese des 3-Phenyl-1*H*-chinolin-2-thion Grundgerüsts **3** erfolgt nach [113]. Der Vorteil der Methode ist, dass die Synthese eindeutig verläuft, die Ausbeute für die laufend benötigte Zwischenstufe **2** ist dafür niedrig (25 % nach Aufreinigung). Deswegen muss diese Zwischenstufe häufig nachsynthetisiert werden, weil die Kapazität zur Aufreinigung beschränkt ist durch das Säulenformat.

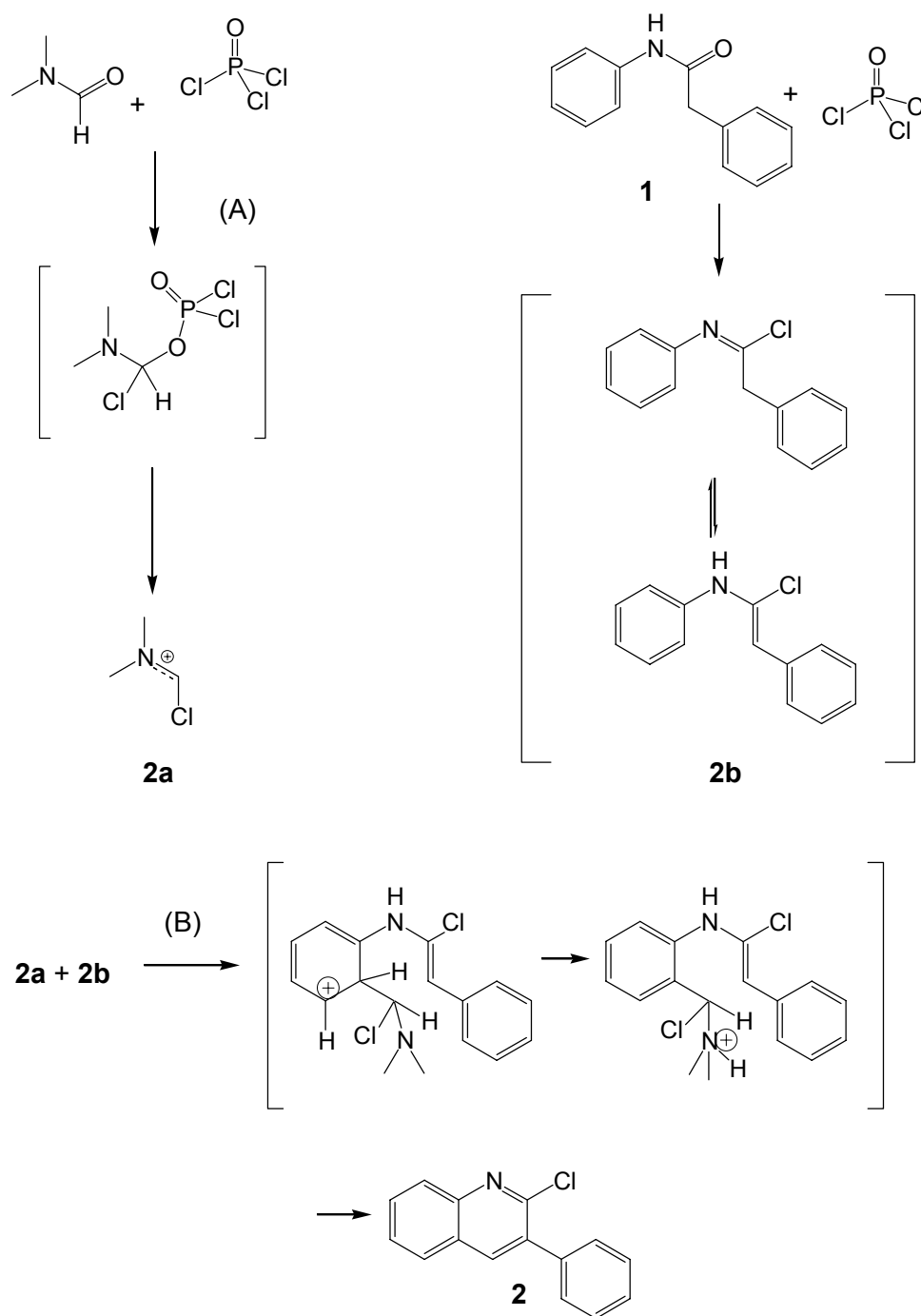
Der erste Schritt ist eine Amidbildung (**1**, **Abb. 2.2**) aus Phenylelessigsäurechlorid und Anilin, welche schnell und quantitativ gelingt.



A) 0 °C, Triethylamin, Et₂O_{abs.}, 1 h, 90 %

Abbildung 2.2 Synthese des Grundgerüsts

Der einzige Nachteil der Vorschrift ist die Verwendung doppelter molarer Mengen kanzerogenen Anilins. Dieses fungiert außer als Reagens als Hilfsbase und lässt sich – auch als Hydrochlorid – bei der Aufarbeitung aus dem Niederschlag von **1** mit Ether waschen, ohne dabei große Mengen (< 10 %) Produkt zu verlieren. Es wird aber der Verwendung von Triethylamin als Hilfsbase der Vorzug gegeben. Hierbei muss der Niederschlag gründlich mit Wasser gewaschen werden.

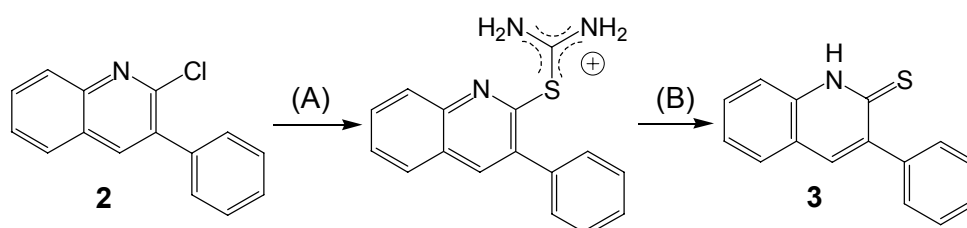


A) DMF_{abs.}, 0 °C, 0.5 – 1.5 h, B) DMF_{abs.}, 75 – 85 °C, 5 h,

Abbildung 2.3 Einzelschritte der Synthese von **2**

Mechanistisch interessant ist die folgende Zyklisierung des Amids zum Chinolingrundgerüst **2** (**Abb. 2.3**). Es wird nicht angestrebt, Zwischenstufen oder Nebenprodukte zu isolieren. Nur ein einziges Mal wird eine Substanz mit der Masse $m/z = 221$ isoliert, als versucht wird, die Menge Phosphorylchlorid zu reduzieren, um die Aufarbeitung zu erleichtern. Die Substanz wird für das sauerstoffanaloge 3-Phenyl-1*H*-chinolin-2-on (ohne Abb.) gehalten, wird aber nicht weiter spektroskopisch untersucht. Die Reaktionssequenz beinhaltet also in einem Schritt die Formylierung eines Aromaten, Substitution des Sauerstoffs gegen ein Chloratom, eine nucleophile Addition an eine Carbonylkomponente sowie abschliessende Aromatisierung. Die Ausbeute nach flashchromatographischer Reinigung beträgt reproduzierbar 25 - 30 %.

Es ist im Anschluss möglich, **2** direkt nucleophil anzugreifen gemäss eines Additions - Eliminationsmechanismus, oder das Nucleophil **3** durch Umsetzung mit Thioharnstoff (**Abb. 2.4**) herzustellen. Die bei [110] angegebene Ausbeute von 90 % können nicht nachvollzogen werden. Es werden in ca. 20 Ansätzen im Verlauf der Arbeit selten mehr als 60 % erhalten.



A) Thioharnstoff, EtOH, Rückfluss, 2 h (Abfiltration); B) 1 mol/L Natronlauge, 90 °C, 3 h, Abkühlen auf RT, 2 mol/L Salzsäure, 4 – 5 h

Abbildung 2.4 Synthese von 3-Phenyl-1*H*-chinolin-2-thion (**3**)

Theoretisch ist das Vorliegen von **3** in zwei tautomeren Formen denkbar (siehe **Abb. 2.5**). Nach IR-spektroskopischen Untersuchungen von *Prusinowska et al.* [114] an 2-Thio-1*H*-chinolin **34** (ohne Abb.) liegt vorwiegend das 1*H*-Tautomer vor. An 2-Thio-1*H*-Pyridin wird gefunden, dass der thermodynamische Stabilitätsgewinn der Substanz durch die Thioamidresonanz größer [115] ist als der Energieverlust durch Aufhebung der Aromatizität.

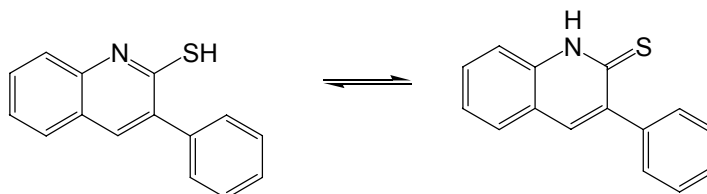


Abbildung 2.5 Tautomere Strukturen von **3**

Auch ist für 2-Thio-1*H*-pyridin durch Röntgenstruktur das Vorliegen des Dimers im Kristall nachgewiesen worden [116]. Die gefundenen IR-Daten von **3** unterscheiden sich in der Wellenzahl nur geringfügig von denen von *Prusinowska et al.* für **34** gefundenen

($\Delta\lambda \leq 10$). Nach den eigenen $^1\text{H-NMR}$ Daten (ohne Abb.) wird für **3** das *N-H* Tautomer in CDCl_3 gefunden ($\delta = 12.87$, monomer), für **34** ebenfalls ($\delta = 11 - 13.8$, s, breit). Die chemische Verschiebung beträgt für aromatische Thiole 3 – 4. Für **34** wird in [117] (60 MHz-Spektrum in CDCl_3) dieser Wert gefunden.

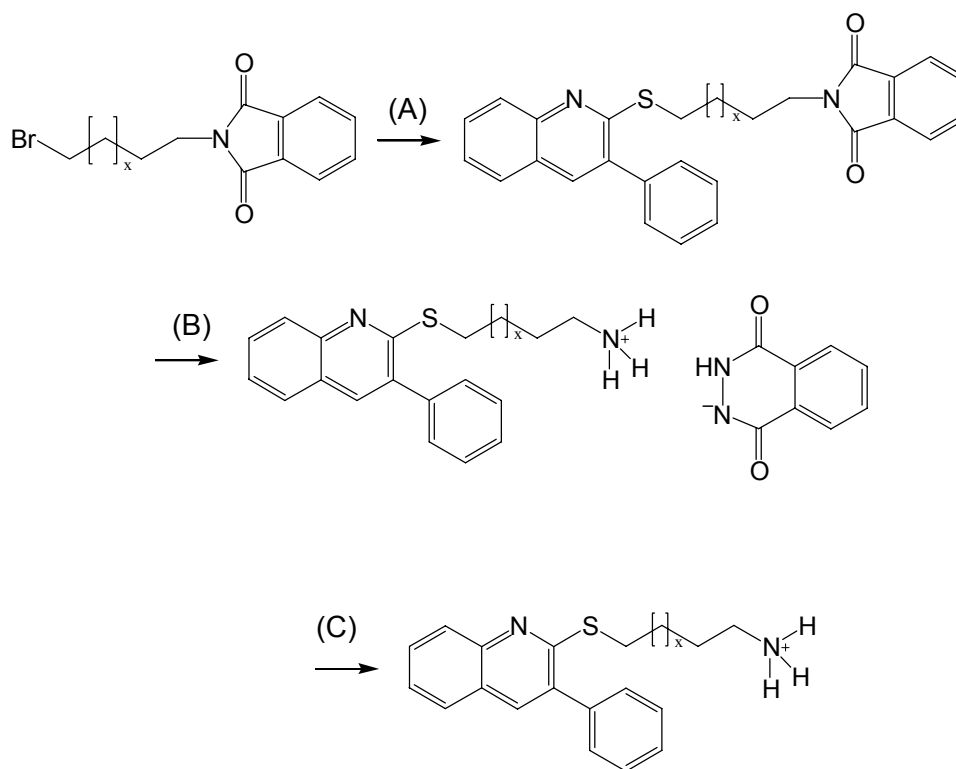
3 (Abb. 2.5) ist intensiv gelb gefärbt, ebenso wie die Substanz **34**. Es lässt sich visuell gut die Deprotonierung verfolgen, denn die Lösung verfärbt sich orange (und bei erfolgreicher Substitution wieder gelb). Als Lösemittel wird für die Substitutionen mit **3** DMF_{abs} verwendet, weil DMF **3** am effektivsten löst. DMF lässt sich problemlos absolutieren [118] und aus dem aufgearbeiteten Ansatz entfernen, wenn es aus einem Gemisch von Ether/Hexan (3/1 – 4/1) ausgeschüttelt wird. Mechanistisch fördert es als polar-aprotisches Solvens sowohl die Stabilisierung eines Carbeniumions und damit einen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus als auch einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus dadurch, dass ein anionisches Nucleophil „nackt“, also nur schwach solvatisiert, vorliegt. Dabei soll der zweite Effekt überwiegen [119].

2.2 Achirale Sulfane, Ether und stickstoffhaltige Analoga

2.2.1 Sulfane

Erstens ist für die Untersuchung der Struktur – Wirkungsbeziehungen der Einfluss der Kettenlänge interessant, denn es sind nur für die Leitstruktur Ergebnisse von *Blackburn et al.* [110] publiziert worden. Die Synthese der entsprechenden Substanzen sollte einfach gelingen und es gibt mit dem Morphin bzw. Naloxon (ohne Abb.) ein prägnantes Beispiel, dass der Antagonismus an einem Rezeptor mit der Kettenlänge zuerst ab- und danach wieder zunehmen kann [120]. Zweitens soll überprüft werden, ob der $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptor-Antagonismus generell mit dem Methylierungsgrad zunimmt wie bei der Leitstruktur.

Zur Synthese wird **3** (Abb. 2.4) benutzt, weil *n*-Aminoalkanthiole nicht käuflich sind. Es gibt die Möglichkeit, *n*-Alkanthiole darzustellen beispielsweise aus Alkylchloriden. Laut [121] kann deren Bildung unter teilweise heftiger Reaktion erfolgen. Das wurde im Rahmen der Arbeit versucht, aber als zu unpraktikabel beurteilt. Auch Apelt [122] konnte keine hohen Ausbeuten vorweisen bei dem Versuch, die beschriebene Bildung von *S*-Alkylverbindungen nachzuvollziehen. Für das Ethyl- und das *n*-Propyl-Derivat (**ICI 169.369** (Abb. 2.1), **4C** (ohne Abb.)), sind die entsprechenden dimethylierten Chloralkylamine käuflich. Die Substitution erfolgt mechanistisch nach $\text{S}_{\text{N}}2$ (ohne Abb.). Die Ausbeute nach Aufreinigung (vor Kristallisation) beträgt 60 %. Für das *n*-Butyl- und *n*-Pentyl-Derivat (**8/12A-C**) wird von dem jeweiligen ω -Bromalkyl-phthalimid ausgegangen, wodurch nach Hydrazinolyse [123, 124] die Endprodukte erhalten werden können. ω -Brompentyl-phthalimid wurde freundlicherweise von *T. Kläß* zur Verfügung gestellt.



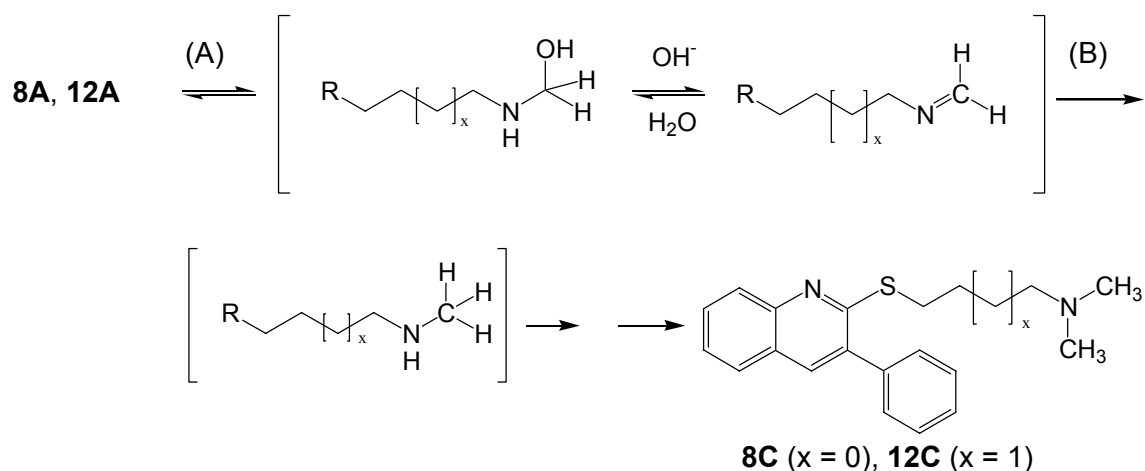
8A ($x = 0$); **12A** ($x = 1$)

A) **3**, NaH, RT, 2 h, erhitzen auf 80 °C; B) EtOH, Hydrazinhydrat, Rückfluss, 24 h;
C) 2 – 6 mol/L Salzsäure, Rückfluss, 2 - 3 h,

Abbildung 2.6 Synthese von **8A/12A**

Die Bildung der primären Amine **8A/12A** (**Abb. 2.6**) erfolgt per Hydrazinolyse, weil festgestellt wird, dass weniger Nebenprodukte entstehen als bei saurer Spaltung. Die Ausbeute ist mit 72 % für **12A** akzeptabel, nachdem die Aufarbeitung im Vergleich zu **8A** verbessert wurde. Nichtsdestoweniger wird für ähnliche Substanzen ein Syntheseversuch mit ω -Aminoalkoholen oder ω -Chloralkylalkoholen und anschließender Einführung des Stickstoffs nach *Mitsunobu* [125] vorzuziehen sein aufgrund der weiteren Erfahrungen im Verlauf der Arbeit.

Reduktive Alkylierungen/Aminierungen können neben katalytischen Hydrierungen mit Metallkatalysatoren wie Pd⁰, Pt⁰ oder mit Metallhydridkomplexen wie NaHB(OAc)₃ [126], NaBH₄/Mg(ClO₄)₂ und Zn(BH₄)₂/ZnCl₂ durchgeführt werden. Die *N*-Methylierung der primären und sekundären Amine zu den tertiären Aminen wird mit Natriumcyanoborhydrid vorgenommen nach *Borch* [127, 128] bei pH = 6. Es mag berechtigte Einwände bezüglich der Toxizität des Cyanoborhydrids geben angesichts einer sehr guten Alternative mit NaHB(OAc)₃, doch wird diese Methode beibehalten nach den ersten guten Erfahrungen. Der Mechanismus wird anhand **8A** und **12A** exemplarisch dargestellt (**Abb. 2.7**)



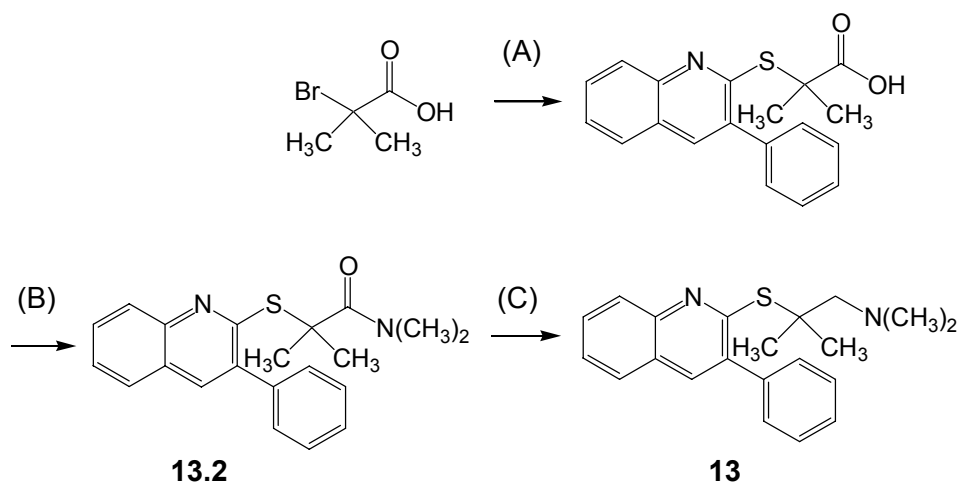
A) Formaldehyd, Acetonitril, Natriumcyanoborhydrid, RT, 0.5 – 2 h; B) + Eisessig

Abbildung 2.7 Reduktive Aminierung/Alkylierung nach Borch

Die Iminbildung, bei der es sich um Gleichgewichtsreaktionen handelt, und die reduktive Alkylierung sind pH-abhängig; im basischen Milieu ist die Nucleophilie des unprotoniertenamins größer, so dass die Wasserabspaltung aus der halbaminalischen Struktur der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Säure katalysiert die Wasserabspaltung und erhöht die Elektrophilie der Carbonylgruppe durch Protonierung, protoniert aber auch das Amin, so dass dann die Halbaminalbildung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist [119]. Irreversibel wird die Reaktion durch den Hydridtransfer, die Reduktion. Es wird generell eine vollständige Abreaktion gefunden.

In den Fällen der in 1- bzw. 2-Position der Seitenkette dimethylierten Derivate **9A** und **13** sind die entsprechend substituierten Aminoalkanthiolen im Handel erhältlich. Die Synthese von **9A** und **ICI 170.809 (9C, Abb. 2.10, Weg II)** gelingt problemlos, nicht jedoch die von **13 (Abbildung 2.8)**. Es stellt sich heraus, dass die primären Amine der in 2-Position alkylierten Sulfane (**5, 11, 13**) in allen Fällen chromatographisch praktisch nur ganz schlecht oder gar nicht aufgereinigt werden können wegen beobachteter Zersetzung.

Eine Möglichkeit ist die Zersetzung unter Bruch der Schwefel-Chinolin-Bindung nach Art der *Smiles*-Umlagerung (ohne Abb.) [129, 130], die von *Yale* und *Sowinski* [131] gezielt zur Synthese von 1-Azaphenothiazinen ausgenutzt worden ist. Die *Smiles*-Umlagerung wird üblicherweise sowohl durch Säure als auch Base [132] katalysiert, kann aber auch thermisch [133] und in einigen Fällen photochemisch [134] katalysiert werden. Erklärbar ist die beobachtete Zersetzung durch die thermodynamische Instabilität des in 2-Position alkylierten Derivats aufgrund der räumlichen Nähe des Alkylsubstituenten zum Phenylring. Deswegen zersetzen sich die in 1-Position alkylierten Derivate nicht. Dass nur primäre Amine zu einer Zersetzung führen, wird darauf zurückgeführt, dass bei sekundären und tertiären deren *N*-Alkylsubstituenten bei einem Angriff an 2-Position des Chinolins zu einer zu großen sterischen Hinderung mit dem Phenylring in 3-Position führen würden. Deswegen wird versucht, **13** nach dem Patent [135] zu synthetisieren und das primäre Amin zu umgehen.



A) **3**, NaH, DMF_{abs.}, 90 °C, 10 h; B) CH₂Cl₂_{abs.}, Oxalylchlorid [136], kat. Menge DMF, Triethylamin, Dimethylamin; C) NaBH₄, THF_{abs.}, RT, abkühlen auf 0 °C, I₂(THF_{abs.}), RT, Rückfluss, RT, MeOH/2 mol/L Salzsäure, Rückfluss

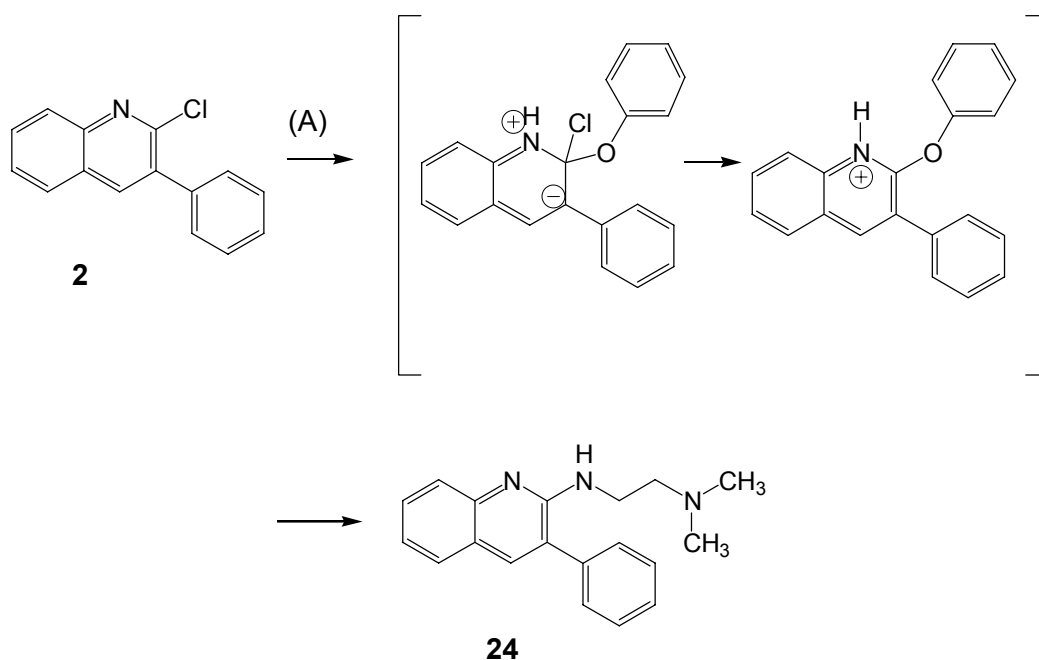
Abbildung 2.8 Synthese von **13**

Dabei fällt die mangelhafte Präzision des Patentes auf anhand des Schmelzpunktes der Zwischenstufe **13.2**. Dieser beträgt nicht wie behauptet 157 °C - denn dabei handelt es sich um eine Mischung von **13.1** und **13.2** - sondern 171 °C. **13** ist hier durch Chromatographie aus dem aufgearbeiteten Reaktionsansatz nicht isolierbar, deswegen wird erneut versucht, **13** durch nucleophilen Angriff von 1-Amino-2-methyl-propan-2-thiol an **3** herzustellen (ohne Abb.), das primäre Amin ohne Aufreinigung sofort zu methylieren und **13** zu erhalten. Die Ausbeute (vor Kristallisation) beträgt 40 %.

Die Synthese der zu **ICI 170.809 (9C)** analogen Etherverbindungen **20A + C** gelingt problemlos (**Abbildung 2.24**).

2.2.2 Stickstoffanalogon

Mechanistisch interessant ist die Synthese des Stickstoffanalogons **24 (Abb. 2.9)** von **ICI 169.369** in der Phenolschmelze, wie von *Surrey* und *Cutler* beschrieben [137]. Die Reaktionstemperatur lässt sich von sonst benötigten ca. 180 °C auf 120 – 130 °C senken. Das Phenol wirkt hierbei sowohl selbst als Protonendonator und aktiviert durch Protonierung des Chinolinstickstoffs die Bindung des Chloratoms. Das Phenolat greift nucleophil an, erkennbar dadurch, dass durch Zusatz von einem Äquivalent Salzsäure die Ausbeute auf 1/10 reduziert werden kann. Auch der Zusatz von Base führt zu einer Reduktion der Ausbeute, weil die Aktivierung unterbleibt. Die Substanz **24** enthält eine Amidinstruktur, welche deutlich basischer ist als ein Amin. Darum fällt die Substanz bei Zugabe von Salzsäure als Dihydrochlorid aus.



A) Phenol, 140 °C, *N,N*-Dimethyl-ethandiamin

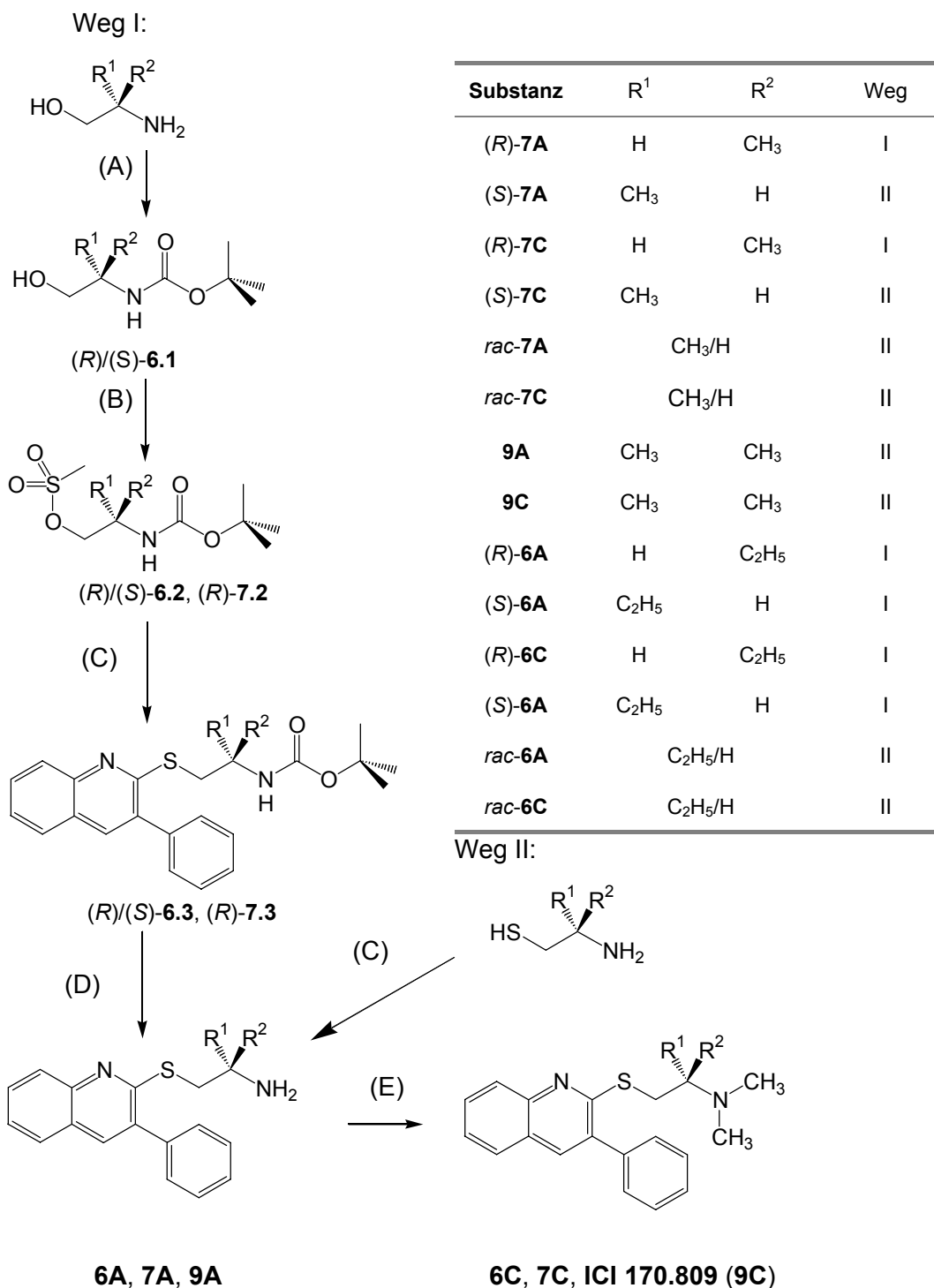
Abbildung 2.9 Synthese von **24** nach *Surrey* und *Cutler*

24 erinnert strukturell an Quipazin (siehe Abbildung 1.21), einen 5-HT₃-Rezeptoragonisten. **24** ist kein starker 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist, deswegen wird von der Synthese homologer Verbindungen abgesehen.

2.3 Synthese chiraler Sulfane

2.3.1 Verzweigung in 1-Position

Das Patent gibt einen nachvollziehbar praktikablen Weg zur Synthese der 1-Alkylverzweigten Substanzen vor [135] (**Abb. 2.10**). Da bei dieser Synthese das Stereozentrum nicht direkt betroffen ist, werden enantiomerenreine Produkte erhalten, was per Kapillarelektrophorese (siehe 4.3.2) kontrolliert und verifiziert wird. Als Ausgangsmaterial dienen enantiomerenreine Aminoalkohole. Aus der Alkoholfunktion wird durch Veresterung mit Methansulfonsäurechlorid eine gute Abgangsgruppe geschaffen. Das verlangt die vorherige Schützung des Amins, welches bevorzugt ein Amid bilden würde mit Methansulfonsäurechlorid. Zur Schützung dient die *tert.*-Butoxycarbonylschutzgruppe (*tert.*-BOC). Sie ist für diese Substanzklasse die erste Wahl, weil ihre Abspaltung problemlos gelingt unter schonenden Bedingungen (siehe unten). Im Patent wurde noch das *tert.*-BOC-chlorid zusammen mit Triethylamin als Hilfsbase in *tert.*-Butanol benutzt, um den gebildeten Chlorwasserstoff abzufangen. Eleganter und vorteilhafter ist die Verwendung von *tert.*-BOC-anhydrid. Dabei entweicht Kohlendioxid - thermodynamisch eine Triebkraft für die Reaktion.



A) BOC-Anhydrid, CH₂Cl₂, 0 °C, 12 – 24 h; B) Methansulfonylchlorid, Triethylamin, 0 °C, 12 – 24 h; C) **3**, DMF_{abs.}, NaH, RT bis 40 °C; D) 6 mol/L Salzsäure/Ethylacetat (50/50) 0.5 – 1 h E) red. Alkylierung/Aminierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**)

Abbildung 2.10 Synthese der in 1-Position verzweigten Amine

Das *tert.*-Butanol lässt sich durch Dichlormethan ersetzen: dieses wird beim Ausschütteln nicht in dem Maße verschleppt wie das *tert.*-Butanol, direkt beweisbar durch die Rohausbeute und die Reinheit des Kristallisats aus Ethylacetat/Hexan. Die Zwischenstufen können in der Regel nach einmaliger Umkristallisation aus Ethylacetat und

Hexan analysenrein erhalten werden. Bei der darauffolgenden Veresterung mit Methansulfonylchlorid in absolutem Dichlormethan mit Triethylamin als Hilfsbase kommt es in der Regel zu einer quantitativen Umsetzung, entsprechende Frische des Methansulfonsäurechlorids vorausgesetzt. Es wird gefunden, dass trotz Entnahme des Methansulfonsäurechlorids unter Stickstoffbegasung nach dem vierten Mal die Charge (5 ml) durch eine neue ersetzt werden muss (wegen nur teilweiser Umsetzung). Die Bildung der Methansulfonate (**Abb. 2.11**) funktioniert nicht nach einem Additions-Eliminationsmechanismus wie etwa Veresterungen an einem Carbonsäurechlorid [138], sondern es wird intermediär eine Sulfenstruktur gebildet [139-141]. Deren Bildung selbst erfolgt nach kinetischen Berechnungen von [139] nach einem E₂-Mechanismus.

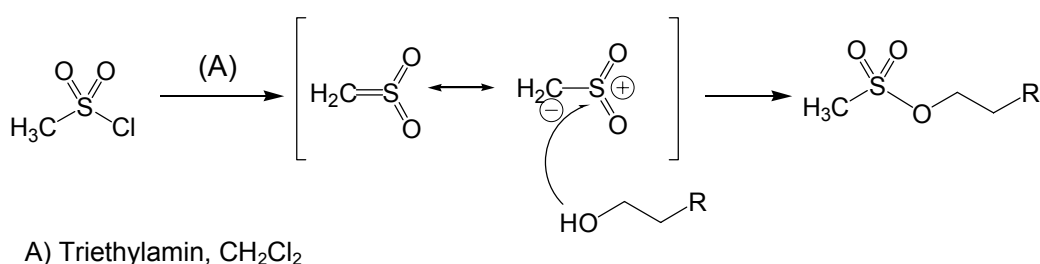
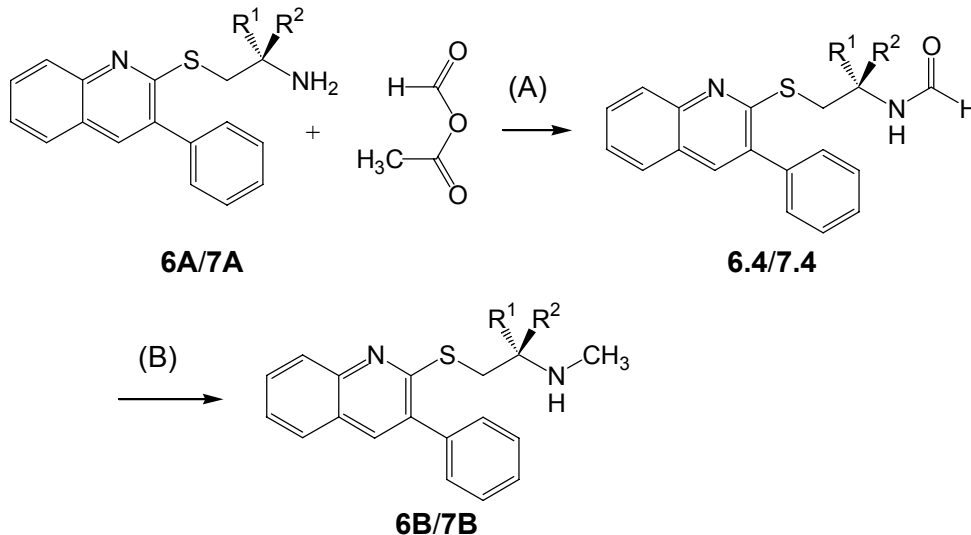


Abbildung 2.11 Mechanismus der Methansulfonylesterbildung

Die Substitution der Methansulfonylgruppe verläuft problemlos bei 40 °C. Die Abspaltung der *tert.*-BOC-Gruppe erfolgt in einem Gemisch von Ethylacetat und 6 molarer Salzsäure quantitativ innerhalb von 30 – 60 Minuten. Die Abspaltung der Schutzgruppe in einer Mischung von THF und 6 molarem isopropanolischem Chlorwasserstoff dagegen ist nach 3 Stunden nicht vollständig. Erklärbar ist dies dadurch, dass das Ethylacetat das Carbamat besser löst. Weiter liegt ein Zweiphasensystem vor, aus dem das Amin durch Protonierung aus der Ethylacetatphase entfernt wird und so das Hydrolysegleichgewicht auf die Seite des Produktes verschoben wird. Auf dem Weg I (**Abb. 2.10**) werden (*S*)- und (*R*)-**6A** und (*R*)-**7A** dargestellt, der optische Antipode von (*R*)-**7A** sowie die Racemate ausgehend von (*S*)-2-Aminopropanthiol, *rac*-2-Aminopropanthiol und 2-Aminobutanthiol auf dem Weg II, welche von *Elz* freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden sind.

Die Monomethylierung der gebildeten primären Amine ist problematisch. *Jung et al.* [142] berichten von selektiver Monoalkylierung von primären Aminen durch Alkylhalogenide bei Verwendung von Cäsiumhydroxid als Base, doch wird die Selektivität der Monoalkylierung umso geringer, je reaktiver die Alkylhalogenide sind. Das hier benötigte Methyljodid würde sowieso zu einer Permethylierung führen. Es werden deswegen mehrere andere Ansätze verfolgt: a) Deprotonierung des Carbamats, welches als Intermediat (**Abb. 2.10**) sowieso bereits existiert, durch Natriumhydrid in DMF_{abs.} und Methylierung durch Methyljodid [143], b) Umsetzung des primären Amins mit Benzoyloxycarbonylchlorid und Reduktion zu der gewünschten Methylgruppe durch entweder Lithiumaluminiumhydrid oder

c) Natrium-acetoxyborhydrid [144]. Versuch a) wäre besonders elegant angesichts der anschließenden leichten Abspaltbarkeit der Schutzgruppe gewesen, nachteilig ist nur die Toxizität des Methyliodids. Diese Versuche misslingen, entweder weil sich das entsprechende Edukt nicht umsetzt (a, c) oder quantitativ zerstört wird (b).



Substanz	R ¹	R ²	Substanz	R ¹	R ²
(R)-7B	H	CH ₃	(R)-6B	H	C ₂ H ₅
(S)-7B	CH ₃	H	(S)-6B	C ₂ H ₅	H

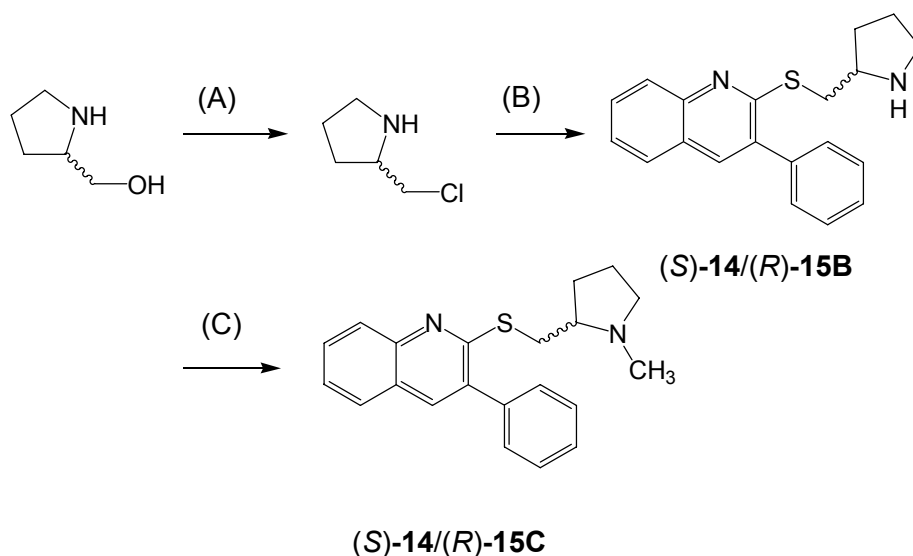
A) 0 °C, CH₂Cl₂_{abs.}; B) NaBH₄, THF_{abs.}, RT, I₂, 0 °C, RT, Rückfluss, 5 – 7 h, RT, MeOH, 0.5 h, 1 - 3 mol/L Salzsäure, Rückfluss 2 – 3 h

Abbildung 2.12 Monomethylierung primärer Amine (modifiziert nach *Krishnamurthy*)

Das Verfahren nach *Krishnamurthy* (**Abb. 2.12**) [145] stellt sich in eigener Abwandlung als effektiver und weniger geruchsbelästigend heraus, wenn das von *Krishnamurthy* und anderen Autoren benutzte Borandimethylsulfid [146] durch Natriumborhydrid/Iod [147-149] ersetzt wird. Eigene Vorversuche mit Benzylamin ergeben eine saubere, eindeutige Abreaktion des formylierten Amins. Leider reagiert die hier bearbeitete Stoffklasse nicht so sauber und eindeutig. Das in **Abb. 2.12** dargestellte gemischte Anhydrid aus Ameisen- und Essigsäure wird reproduzierbar durch zwei- bis dreistündiges Erhitzen von Ameisensäure und Acetanhydrid bei 80 °C hergestellt. Acetamide entstehen als Nebenprodukte nur in geringem Ausmaß (< 3%), ein beeindruckendes Beispiel der größeren Reaktivität der Carbonylgruppe des Ameisensäurebestandteils in dem gemischten Anhydrid. Die Acetamide sind durch Kristallisation entfernbare. Eventuell doch verschleppte Acetamide bzw. daraus entstehende Ethylamine lassen sich säulenchromatographisch gut abtrennen (in der Reihe der Ether ist die Bildung von Acetamiden anscheinend größer und die Reinigung des

sekundären Amins ist schwieriger). Die Ausbeute der Reduktion liegt bei den sekundären Aminen **6B** und **7B** bei durchschnittlich 40 %. Die tertiären Amine werden durch Methylierung der primären Amine nach *Borch* (**Abb. 2.7**) gewonnen, weil die Ausbeuten sicher und somit kleine Ansätze (0.25 – 0.35 mmol entsprechend 70 – 120 mg) schnell und unkompliziert möglich sind.

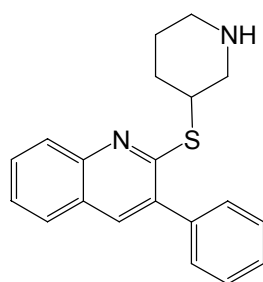
Die Pyrrolidinderivate **14/15B + C** sind von Interesse, weil es sich dabei um ringgeschlossene Analoga der 1-Ethylderivate **6B + C** handelt, welche mono- bzw. dimethyliert sein können. Das Ethylderivat **6C** zeigt eine dem **ICI 169.369** vergleichbare antagonistische Potenz. Anhand **14/15B + C** können Aussagen über den Einfluss einer Rigidisierung der Seitenkette getroffen werden.



A) HCl, Thionylchlorid, 70 °C, 3 h; B) **3**, NaH, DMF_{abs.}, RT, 75 °C, 5 h; C) Red. Alkylierung/Aminierung nach *Borch* (siehe **Abb. 2.7**)

Abbildung 2.13 Synthese von Substanz (S)-14/(R)-15B + C

1,2 substituierte Cyclohexylderivate sind bereits beschrieben [135], so dass von deren Synthese abgesehen wird, zumal die parallel stattfindenden pharmakologischen Tests darauf hindeuten, dass der 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus mit zunehmender Größe der Alkylsubstituenten abnimmt (Tabelle 3.5). **14/15B + C** werden hergestellt ausgehend von 2-Hydroxymethylpyrrolidin durch Chlorierung mit Thionylchlorid (**Abb. 2.13**) nach [150] und



anschließende Substitution durch **3**. Das bei der Chlorierung erhaltene 2-Chlormethylpyrrolidin ist als Hydrochlorid in Methylenchlorid löslich. Bei der Substitution entsteht ein Produkt **14NP** mit der gleichen Molmasse wie das gewünschte Produkt. Dieses Nebenprodukt wird aufgrund der ¹H-NMR Daten als 3-Phenyl-2-(piperidin-3-ylsulfanyl)-chinolin (**Abb. 2.14**) charakterisiert.

Abbildung 2.14 Struktur des Nebenproduktes **14NP**

Die Bildung ist nachvollziehbar aufgrund einer Umlagerung analog der in **Abb. 2.15**, bei der es über die Bildung eines bicyclischen Aziridiniumions zu einer Ringerweiterung kommt. Die Strukturaufklärung wird untermauert durch einen $^1\text{H-NMR}$ Datenvergleich (**Tab. 2.1**) der Substanzen **7B** und **14/15B** versus **5B** und **16/17A** und dem Nebenprodukt. Charakteristisch ist die Lage des enantiotopen Protons bei $\delta = 4.42$ (**Tab. 2.1**). Eine ähnlich hohe Verschiebung wird nur gefunden bei **5**, **11**, **16/17**, bei denen das enantiotope Proton in 2-Position lokalisiert ist.

δ	Substanzen					
	5B	16/17A	11	NP	7B	14/15B
C-2 H _A	4.65	4.62	4.57	4.42	3.74	3.74
C-2 H _B	Entf.	Entf.	Entf.	Entf.	3.53	3.54
C-1 H _A	3.36	4.10	3.52	3.88	3.63	4.10
C-1 H _B	3.36	3.36	3.52	3.06	Entf.	Entf.

Tabelle 2.1 Vergleich der chemischen Verschiebung δ (in ppm) der enantiotopen und diastereotopen Protonen der chiralen Sulfane

Bei dem Vergleich der Massedaten tritt bei **14/15B** und dem Nebenprodukt in beiden Fällen ein Fragment der Masse $m/z = 83$ auf. Dabei handelt es sich um $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^+$, dem sowohl die Struktur eines Pyrrolidinylmethyl- als auch Piperidinylfragmentes (100 % Peak!) zugeordnet werden kann. Bei **14/15B** kommt es als weiterem Fragment zu $m/z = 70$ (100 % Peak!), welches $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$ entspricht und entweder originär entsteht oder unter Abspaltung der Methylenbrücke. Dieses Fragment kann charakteristischerweise bei dem Nebenprodukt praktisch nicht entstehen (0.6 %, Verunreinigung?), sondern als nächstes größeres Fragmentation entsteht $m/z = 55$. In einem späteren Versuch wird gefunden, dass die Substitution deutlich sauberer verläuft, wenn das 2-Hydroxypyrrolidin wie die nicht-cyclischen Aminoalkohole (**6/7**) derivatisiert wird (also Einführung der *tert.*-BOC-Schutzgruppe, Methansulfonierung, Substitution und Entschützung). Dieses Reaktionsverhalten unterstützt die obige These der Ringerweiterung, weil durch die Schützung des Stickstoffs dieser keine Aziridiniumstruktur ausbilden kann. Auf die Charakterisierung eines zusätzlichen zweiten Weges wird verzichtet.

2.3.2 Verzweigung in 2-Position

Die Substitution in 2-Position ist mit der Gefahr verbunden, dass bei chiralen Substraten die Enantiomerenreinheit zerstört wird durch Racemisierung. Denkbar ist ein Reaktionsverlauf nach $\text{S}_{\text{N}}1$ und die Bildung eines sekundären Carbeniumions [119], welches im Verhältnis zu primären stabiler ist. Bei der Synthese mit racemischen 2-Chlorpropylamin

und **3** wird sogar eine Umlagerung (**Abb. 2.15**) zu dem in 1-Position methylierten Amin **7** gefunden. Denkbar ist dies durch einen Rückseitenangriff des benachbarten Stickstoffatoms:

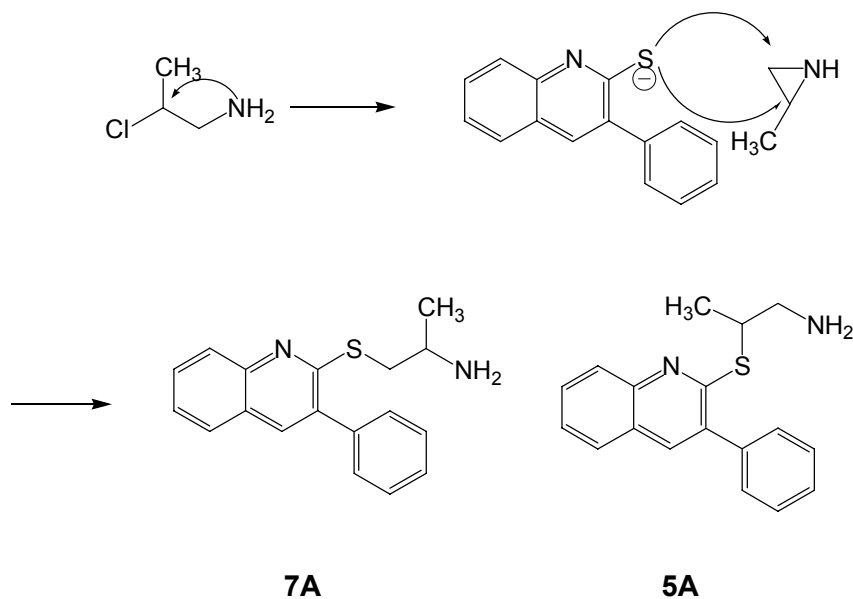
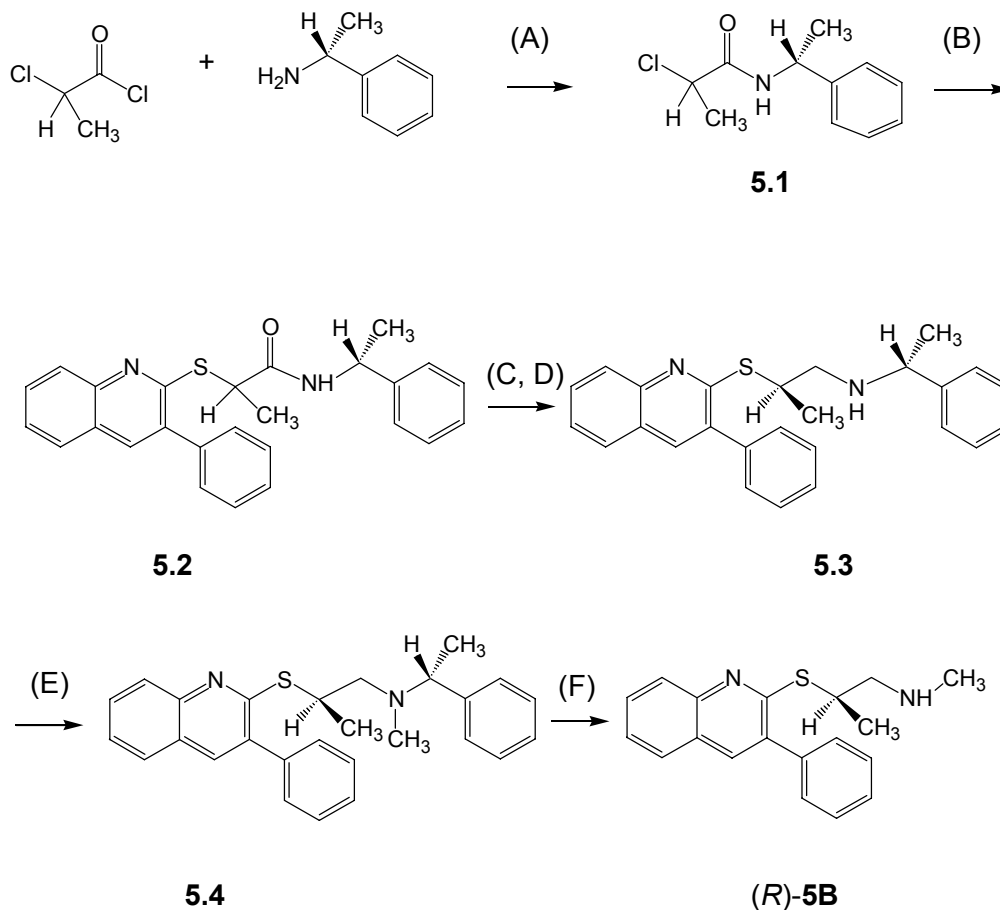


Abbildung 2.15 Mechanismus der Umlagerung bei nucleophilem Angriff durch **3** in 2-Position

Am geschicktesten wäre die Synthese von **5C** ausgehend von enantiomerenreinem 1-Aminopropan-2-thiol und Substitution an **2**. Die Racematspaltung des 1-Aminopropan-2-thiol wurde von *Piper* und *Johnston* [151] beschrieben. Seltsamerweise ist das (*R*)-(-)-1-Aminopropan-2-thiol nicht in der Reinheit und Ausbeute darstellbar wie der optische Antipode [152, 153]. Es handelt sich hierbei – nicht nur deswegen – um einen höchst umständlichen, nicht befriedigenden Weg. (*S*)-(+)-1-Aminopropan-2-thiol wurde freundlicherweise von *Elz* zur Verfügung gestellt. *Handrick et al.* [154] haben einen Weg beschrieben, um ausgehend von Aminoalkoholen via destillierbaren Acetamiden, 2-Thiazolinen und anschließender saurer Hydrolyse Salze von 1,2-Aminoalkanthiolen zu erhalten. Diese Methode lässt sich verlässlich nur zur Herstellung enantiomerenreiner 2-Aminoalkanthiole verwenden aufgrund der möglichen Mechanismen der Zyklisierung zum 2-Thiazolin [155]. Andere, mit Sicherheit funktionierende Methoden sind aber bisher nicht beschrieben, um die enantiomerenreinen 1-Aminopropan-2-thiole darzustellen.

Es wird deswegen versucht, *N*-*tert*-BOC-geschütztes methansulfonyliertes (*S*)-1-Amino-2-propanol zu substituieren (Inversion zu (*R*)!), weil *Lipshutz* und *Miller* [156] eine stereochemisch saubere *Mitsunobu*-Reaktion an acyclischen Aminoalkoholen und sogar explizit carbamat-geschütztem 1-Amino-2-propanol als Testmolekül beschreiben. Es ist in eigenen Versuchen nicht möglich, den Stickstoff aufgrund der Derivatisierung als Carbamat bei dieser Reaktion an dem beobachteten Rückseitenangriff zu hindern. Versuche einer Racematspaltung (Probeansätze mit 5 verschiedenen Spaltsäuren) scheitern, sowohl auf der

Stufe des primären **5A** als auch des tertiären Amins **5C**. Es findet keine erkennbar ausreichende Kristallbildung statt. Bei dem Versuch, **5A** aus den verschiedenen Ansätzen mit Spaltsäuren auszuschütteln und per Flashchromatographie rein zurückzugewinnen, kann aus einer Menge von 4 g Substanz durch Chromatographie kein primäres Amin erhalten werden aufgrund der oben (S. 25) bereits erwähnten Zersetzung. Es wird deswegen eine eigene gänzlich neue Strategie entworfen: Um den gewünschten optischen Antipoden von (*S*)-**5C** zu erhalten, wird eine Trennung über Diastereomere versucht, allerdings nicht über diastereomere Salze, sondern über kovalente Verbindungen, die nach Möglichkeit gut kristallisieren oder sogar flashchromatographisch gereinigt werden können. Nach eigenen Erfahrungen kristallisieren Carbonsäureamide gut. Es darf entweder im Moment der Substitution keine Racemisierung stattfinden oder es muss von racemischem Material ausgegangen werden, so dass irrelevant ist, wie die Substitution mechanistisch abläuft, wenn danach eine Trennung etwaiger Diastereomere erfolgt. Gleichzeitig muss das chirale Auxiliar wieder abspaltbar sein, also Schutzgruppencharakter haben bzw. den Schutzgruppen verwandt sein. Diese Überlegungen treffen auf optisch reine Phenylethylamine zu, die preiswert erhältlich sind. Weiterhin muss das instabile primäre Amin umgangen werden, so dass keine Ausbeuteverluste auf dieser Stufe durch Aufreinigung hinzunehmen sind. Die Bildung des Amids **5.1** (**Abb. 2.16**) funktioniert quantitativ, ausgehend von racemischem 2-Chlorpropionsäurechlorid und (*R*)-Phenylethylamin (99% ee). Auch die nachfolgende Substitution zu **5.2** liefert praktisch quantitativ Rohprodukte, die zu >90 % bereits das gewünschte Produkt enthalten. Die Flashchromatographie ist problematisch, denn auf der DC-Platte bilden die beiden Diastereomere nur einen langgezogenen Fleck. Erst bei Verdünnung sind zwei diskrete Flecke erkennbar bei einem mittleren R_f von 0.20. Durch Elution mit einem steigenden Gradienten von Ethylacetat/Hexan (25/75 bis 32.5/67.5), einer Säulenkapazität von 1/150 und ausreichender Länge der Säule (> 30 cm) ist es möglich, das *1R,2R*-konfigurierte Diastereomer mit dem höheren R_f rein zu erhalten.



A) Dichlormethan_{abs.}, 0 °C, 3 h; B) **3**, NaH, DMF_{abs.}, RT bis 80 °C, 16 h;
 C) Flashsäule, ggf. Umkristallisation; D) Reduktion nach *Krishnamurthy* (**Abb. 2.9**);
 E) Methylierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**); F) Desalkylierung mit ACE-Cl

Abbildung 2.16 Darstellung von (R)-5B durch Trennung von diastereomeren Zwischenstufen

Alternativ lässt sich das angereicherte Enantiomer ((R)-5.2) (**Abb. 2.17** ¹H-NMR-Spektrum b) zu 10 % verunreinigt), problemlos durch einmalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ¹H-NMR rein erhalten. Die Ausbeute beträgt 60 % bezogen auf das isolierbare Diastereomer. Es gelingt nicht, das Diastereomer mit dem niedrigeren R_f sauber zu säulen oder auszukristallisieren und zu charakterisieren. Die Reduktion zu dem sekundären Amin (R)-5.3 (**Abb. 2.16**) führt zu einem stark verunreinigten Rohprodukt und liefert mit 30 – 40 % geringe Ausbeuten. Das sekundäre Amin kann durch Flashchromatographie nicht sauber erhalten werden und lässt sich auch als Salz nicht kristallisieren, so dass das sekundäre Amin nicht komplett charakterisiert werden kann (CHN und Drehwert). Die Methylierung zu dem tertiären Amin (R)-5.4 gelingt quantitativ, aber auch hier sind die gleichen Probleme bezüglich der Charakterisierung wie bei dem sekundären.

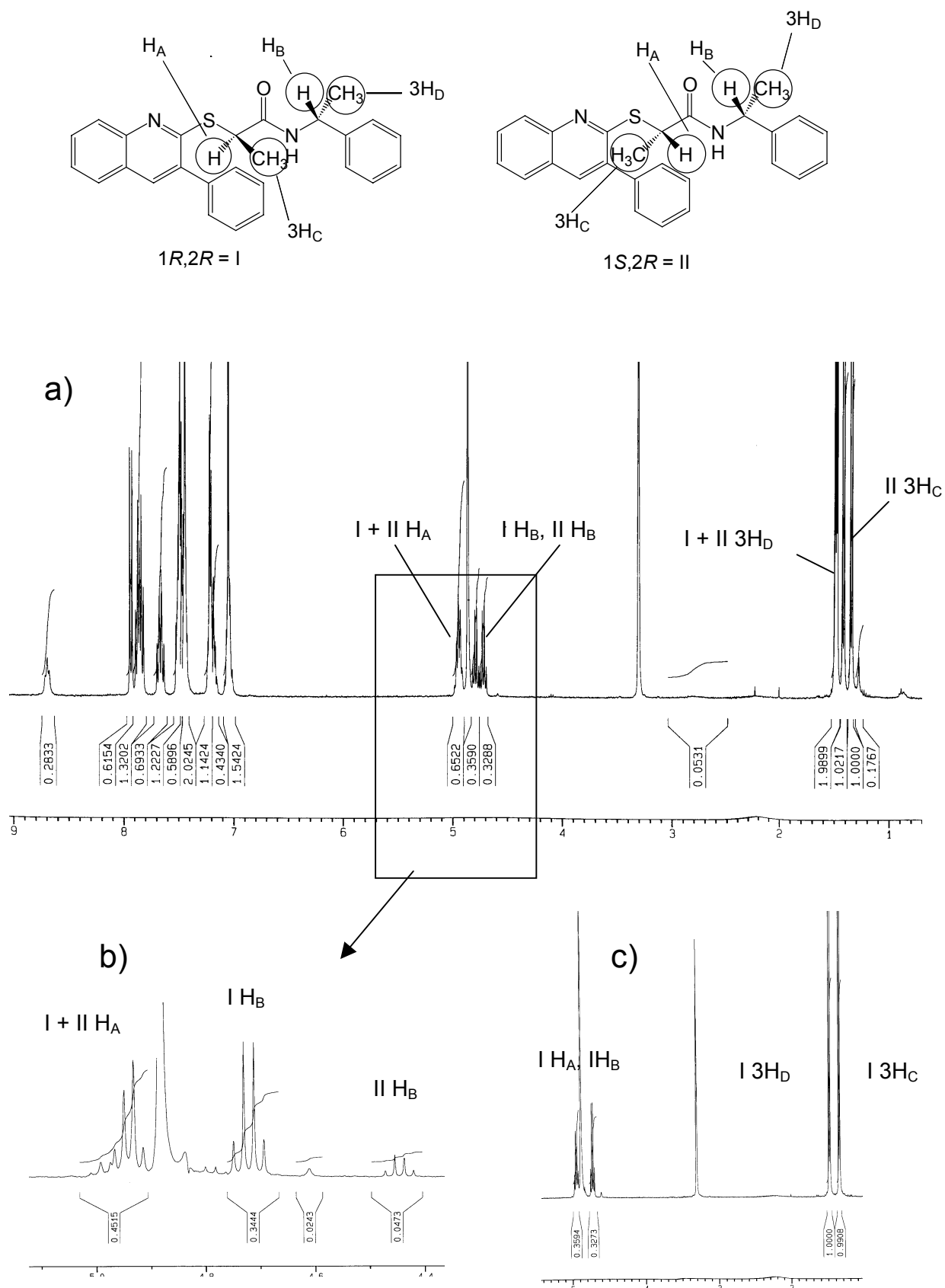
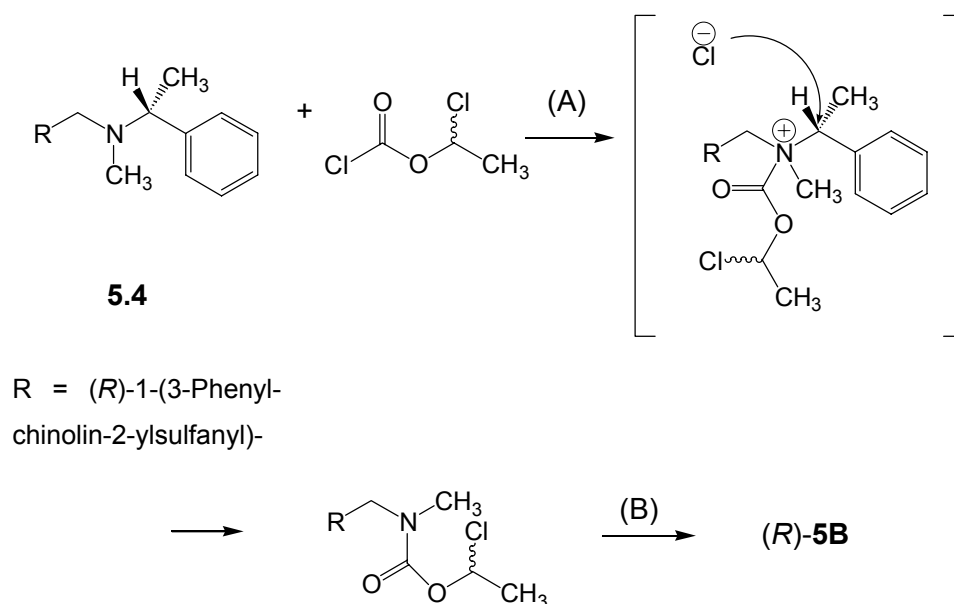


Abbildung 2.17 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des diastereomeren Amids in $[\text{d}_4]\text{-MeOH}$ (Integral $_{\text{H}}$ \equiv 0.33): a) Racemat; b) zu etwa 10 % verunreinigt; c) rein

Bei der Abspaltung des Phenylethylrestes handelt es sich quasi um eine Debenzylierung. Benzylreste sind gängige Schutzgruppen sowohl für Amine als auch Alkohole [157]. Die Abspaltung sollte hydrogenolytisch funktionieren mit Pd/Kohle [158], ohne dabei das Sulfan zu zerstören. Die Abspaltung gelingt hier nicht, auch nicht durch Variationen des Druckes (bis 10 bar), der Temperatur (bis 60 °C), durch Säurekatalyse [159] oder Wechsel des Lösemittels. Drastischere Hydrogenolysen würden gleichzeitig das Sulfan zerstören können. Deswegen werden andere Desalkylierungsmethoden [160] versucht. 1-Chlorethoxycarbonylchlorid (ACE-Cl) ist ein Reagenz zur milden, eleganten Desalkylierung [161], welches auch hohe Ausbeuten liefern soll in 1,2-Dichlorethan bei 2 – 3 stündigem Erhitzen unter Rückfluss. Dies gelingt erst in einem weiteren Versuch nach Destillation des Lösemittels. Der Mechanismus lässt sich wie folgt erklären:



A) 1,2-Dichlorethan, 0 °C bis Rückfluss, 3 – 5 h; B) MeOH, 50 °C, 1 h

Abbildung 2.18 Desalkylierung mit ACE-Cl

Es wird der Alkylrest abgespalten, welcher die bessere Abgangsgruppe bildet und damit leichter substituierbar ist. Hier wird deswegen bevorzugt der dem Benzylrest homologe Phenylethylrest abgespalten, denn es ist die Bildung eines mesomeriestabilisierten sekundären Kations denkbar. Ausbeuteverluste erklären sich durch Protonierung des tertiären Amines durch Chlorwasserstoff, welcher während der Reaktion gebildet wird. Ein zwischenzeitlich unternommener Versuch einer Desalkylierung mit 2,2,2-Trichlorethoxycarbonylchlorid [162] mit Samarium/Iod, welches als exzellentes System zur Spaltung carbamat-geschützter Amide beschrieben ist [163], misslingt. Die Desalkylierung mit ACE-Cl wird im Folgenden zur Herstellung von sekundären Aminen verwendet (ausgehend von tertiären), weil dies eine einfachere Synthese mit besseren Ausbeuten ist als die direkte Methylierung primärer Amine (**Abb. 2.12**).

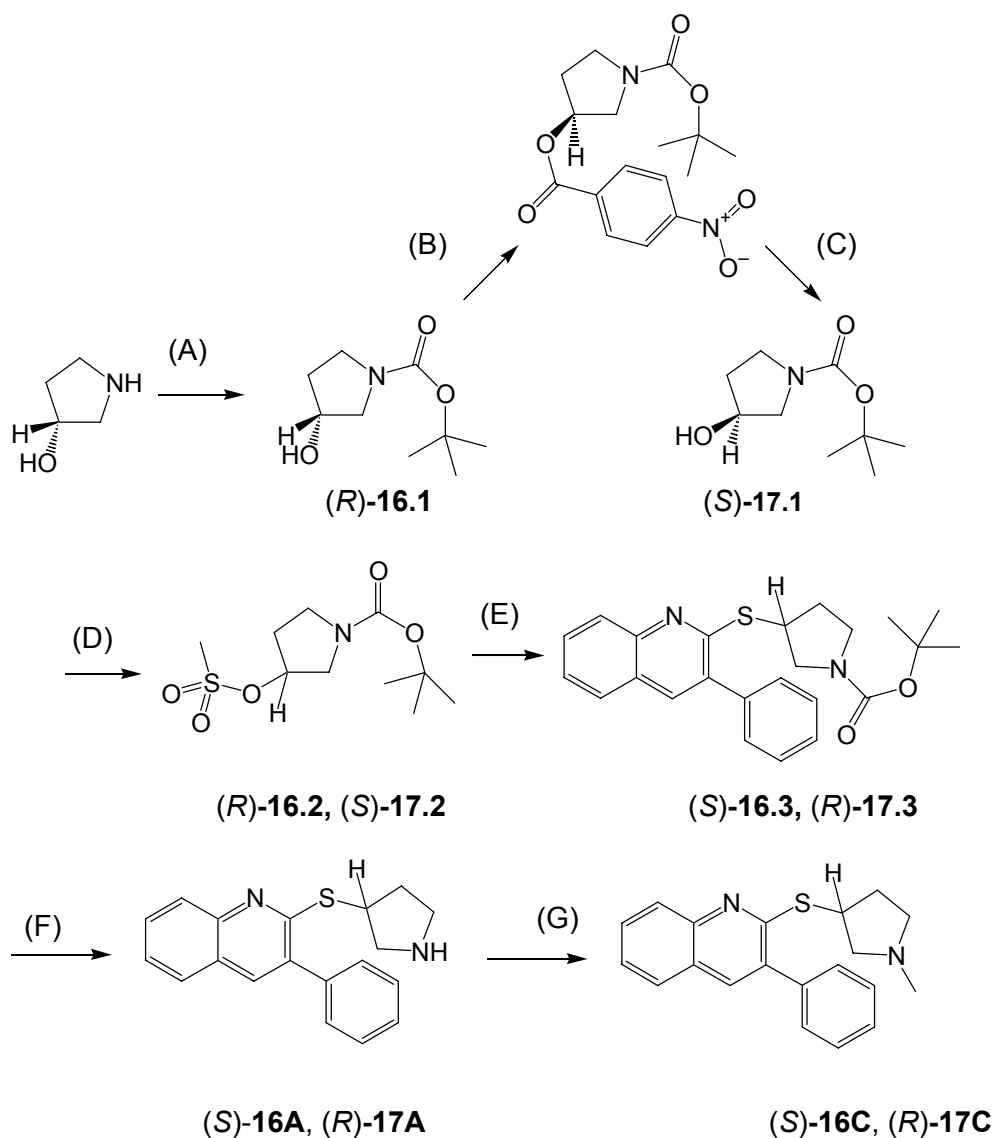
Das erhaltene sekundäre Amin hat eine dem von (S)-(+)-1-Aminopropan-2-thiol ausgehend hergestellten Amin (S)-**5B** entgegengesetzte, vom Betrag her identische spezifische Drehung und wird deswegen als (R)-**5B** charakterisiert. Damit und mit der Kapillarelektrophorese ist erwiesen, dass mit dieser Synthese ein optisch reinerer Antipode hergestellt worden ist als nach der Racematspaltung von Piper und Johnston möglich gewesen wäre. Die abschliessende Methylierung ist wie gewohnt unkompliziert.

Dies ist möglicherweise eine Option zur Synthese von anderweitig schlecht darstellbaren chiralen sekundären und tertiären Aminen. Der Nachteil ist, dass die absolute Konfiguration der Intermediate nicht bekannt ist. In dem vorliegenden Fall besteht die Möglichkeit, das Produkt mit demjenigen zu vergleichen, welches aus dem bereitgestellten (S)-Enantiomer hergestellt wird. Anderenfalls muss versucht werden, eine Röntgenstrukturanalyse des Endproduktes oder eines Intermediates vorzunehmen. Es böte sich hier das gut kristallisierende diastereomere Amid an.

Das *rac*-2-Ethylderivat **11** (ohne Abb.) wird analog **Abb. 2.8** synthetisiert mit dem Unterschied, dass die Bildung des tertiären dimethylierten Amids vor der nucleophilen Substitution durch **3** erfolgt. Ein Versuch, das primäre Amid von **11** zu reduzieren scheitert durch Zersetzung bei der Aufreinigung: das Amid ist nicht isolierbar.

Bei den Verbindungen **16/17A + C** handelt es sich um die ringgeschlossene Verbindung **5B + C**. Die Synthese startet mit (R)-3-Hydroxypyrrolidin. Um günstiger größere und leichter handhabbare Mengen zu erhalten, wird versucht, *trans*-4-(L)-Hydroxyprolin zu decarboxylieren. Diese Decarboxylierung wurde von *Hashimoto et al.* [164] im Detail untersucht bezüglich der Parameter Konzentration des Katalysators, Reaktionszeit, –temperatur und Lösemittel und als elegante und robuste Methode charakterisiert. Das kann mit der erzielten Ausbeute von 0 % nicht nachvollzogen werden, so dass käufliches (R)-3-Hydroxypyrrolidin-hydrochlorid als Startmaterial verwendet wird. Es wird analog den in 1-Position substituierten chiralen Aminoalkoholen derivatisiert und substituiert (**Abb. 2.10**).

Das (R)-3-Hydroxypyrrolidin wird invertiert zum fehlenden optischen Antipoden durch eine *Mitsunobu*-Inversion [165, 166] (**Abb. 2.19**). Die *Mitsunobu* – Inversion ist eine Variante der *Mitsunobu* – Reaktion, bei der anstelle eines aciden Alkohols eine Säure eingesetzt wird und es nicht zu einer Etherbildung, sondern zu einer Veresterung kommt. Auch *Shibata et al.* haben eine erfolgreiche *Mitsunobu*-Inversion an 3-Hydroxypyrrolidin durchgeführt [167]. Sie verläuft unter vollständiger Inversion. Neben der *Mitsunobu* – Inversion gibt es die Möglichkeiten, mit Cäsiumfluorid [168] oder Kaliumnitrit [169] einen Alkohol (nach Derivatisierung) zu invertieren. Die *Mitsunobu* – Inversion wird gewählt, weil die erforderlichen Reagentien im Arbeitskreis zur Verfügung stehen und der Alkohol nicht derivatisiert werden muss. Sie verläuft hier stereospezifisch mit einer Ausbeute nach Auskristallisation von 30 %.



A) *tert*-BOC-Anhydrid, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5h; B) Triphenylphosphin, DEAD, *p*-Nitrobenzoesäure; C) 2 mol/L, Natronlauge, RT, 3h; D) Methansulfonsäurechlorid, Triethylamin, 0 °C bis RT, 5h; E) 3, NaH, DMF_{abs} , RT; F) 6 mol/L HCl, EtOAc; G) reduktive Alkylierung nach Borch (Abb. 2.7)

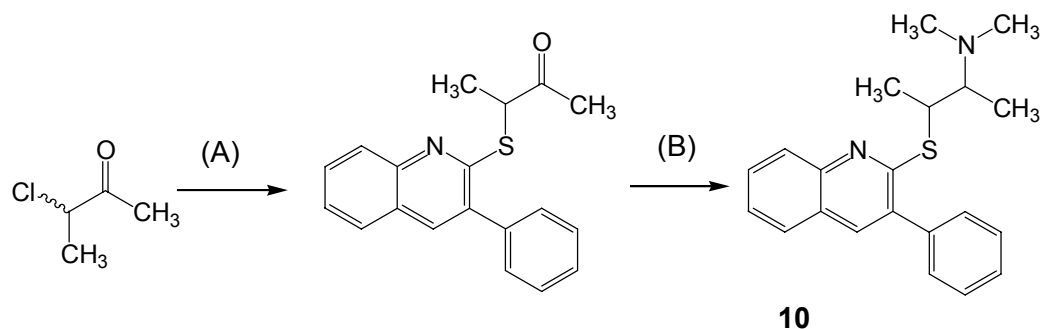
Abbildung 2.19 Synthese von **16** und **17** mit *Mitsunobu*-Inversion und stereospezifischer Substitution

Martin und *Dodge* haben den Einfluss der Säurekomponente bei der notwendigen Esterspaltung untersucht [170, 171] und bewiesen, dass sie umso leichter verläuft, je größer die Elektronegativität des Substituenten an der Carboxylgruppe ist. Deswegen wird *p*-Nitrobenzoesäure anstelle von Benzoesäure benutzt. Die Esterspaltung verläuft quantitativ bei RT innerhalb von 3 h. Das entstandene (*S*)-Pyrrolidin-3-ol wird weiter wie das (*R*)-Pyrrolidin-3-ol derivatisiert und umgesetzt. Die anschließende Substitution verläuft ebenfalls stereospezifisch, was durch die Kapillarelektrophorese bewiesen wird und worauf die vom Betrag übereinstimmenden, vom Drehsinn entgegengesetzten spezifischen Drehungen von

16/17A + C hindeuten. Das (*R*)-konfigurierte Endprodukt **17** ist demnach unter insgesamt zweimaliger Inversion hergestellt worden.

2.3.2.1 In 1- und 2- Position alkylierte Verbindungen

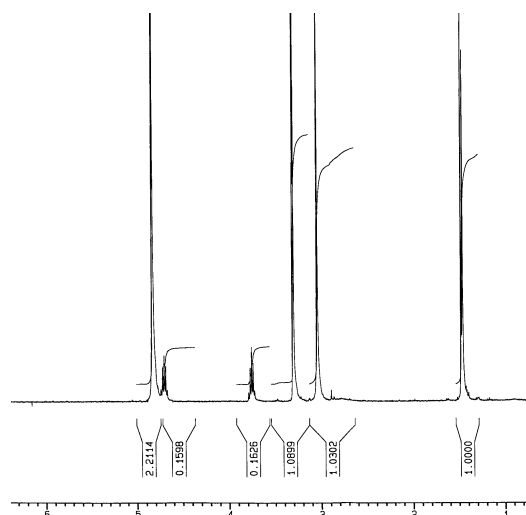
Es wird nur eine derartige Verbindung (**10**) erfolgreich dargestellt. Da kein enantiomerenreines Edukt erhältlich ist, wird 3-Chlor-butan-2-on benutzt, welches substituiert und anschließend reaktiv aminiert wird mit Dimethylamin. Es ist folglich die Bildung von 4 diastereomeren Produkten denkbar:



A) **3**, NaH, DMF_{abs.}, RT; B) Dimethylamin, Na[BH₃CN], RT,

Abbildung 2.20 Synthese von **10**

Es ist nicht möglich, die 2 Diastereomenpaare mit einer achiralen Flashchromatographie zu trennen. Erstaunlicherweise zeigt das erhaltene Produkt nur 2 Signale für einzelne enantiotope Protonen im ¹H-NMR Spektrum, so dass davon auszugehen



ist, dass die Synthese stereoselektiv verläuft. Als Multiplizität wird für die enantiotopen Protonen das Dublett eines Quartetts erwartet, statt dessen sieht es oberflächlich wie ein Quintett aus. Die relativen Intensitäten stimmen aber nicht mit denen eines Quintetts überein: die acht erwarteten Linien täuschen durch Überlagerung ein Quintett vor. Auch die Kapillar-elektrophorese deutet darauf hin, dass nur ein Enantiomerenpaar erhalten wird. Die beiden Methylgruppen sind zufällig isochron.

Abbildung 2.21 ¹H-NMR [d₄]-MeOH von **10** (Zuordnung der Protonen siehe 6.7.2)

Als Beweis für den vermuteten stereoselektiven Ablauf der Synthese bleibt nur noch die Röntgenstrukturanalyse. Dazu wird die Substanz **10** umkristallisiert aus n-Propanol und liefert brauchbare Kristalle. Es ist das erythro-konfigurierte Racemat ((1*R*,2*R*) und sein Enantiomer)

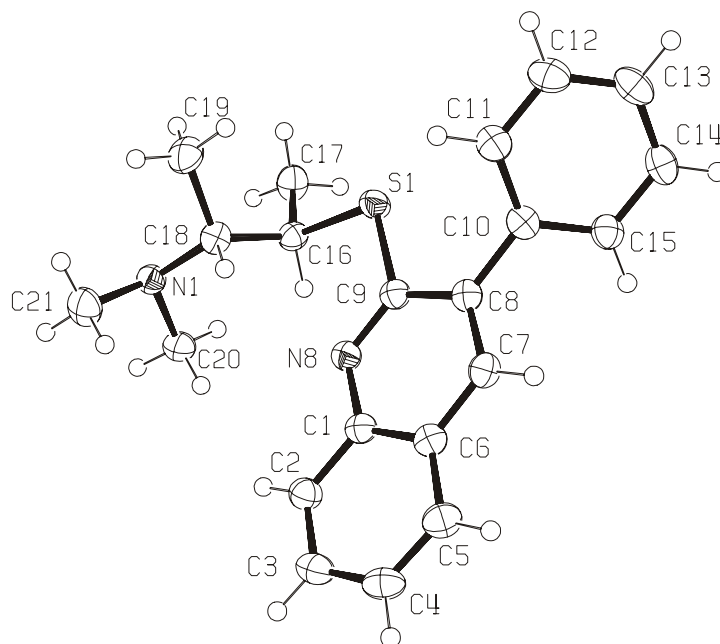
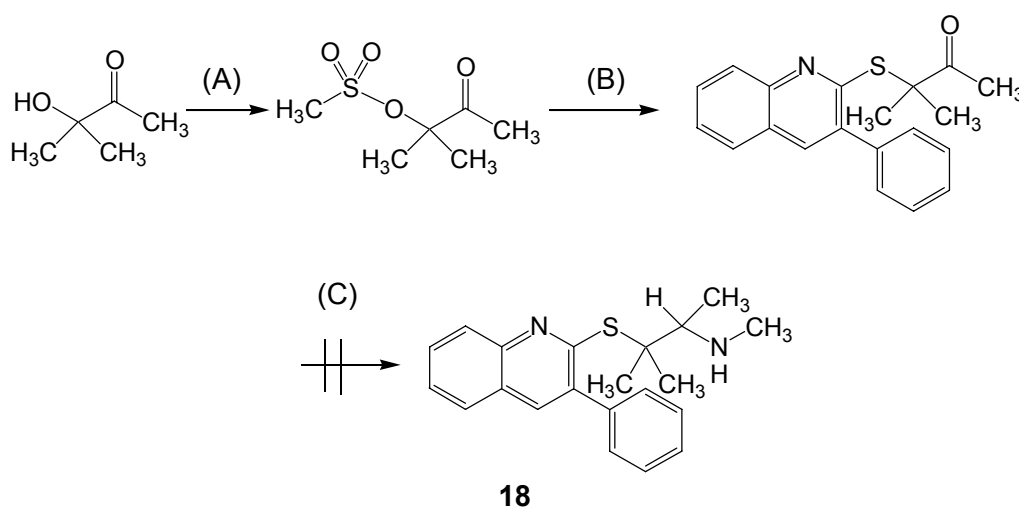


Abbildung 2.22 Röntgenstruktur von Substanz **10** als Oxalat (1:1)

Ein Versuch, das racemische 1,2,2-Trimethylderivat **18** (**Abb. 2.23**) aus käuflichem 3-Hydroxy-3-methylbutan-2-on herzustellen, scheitert auf der letzten Stufe, der reduktiven Aminierung.



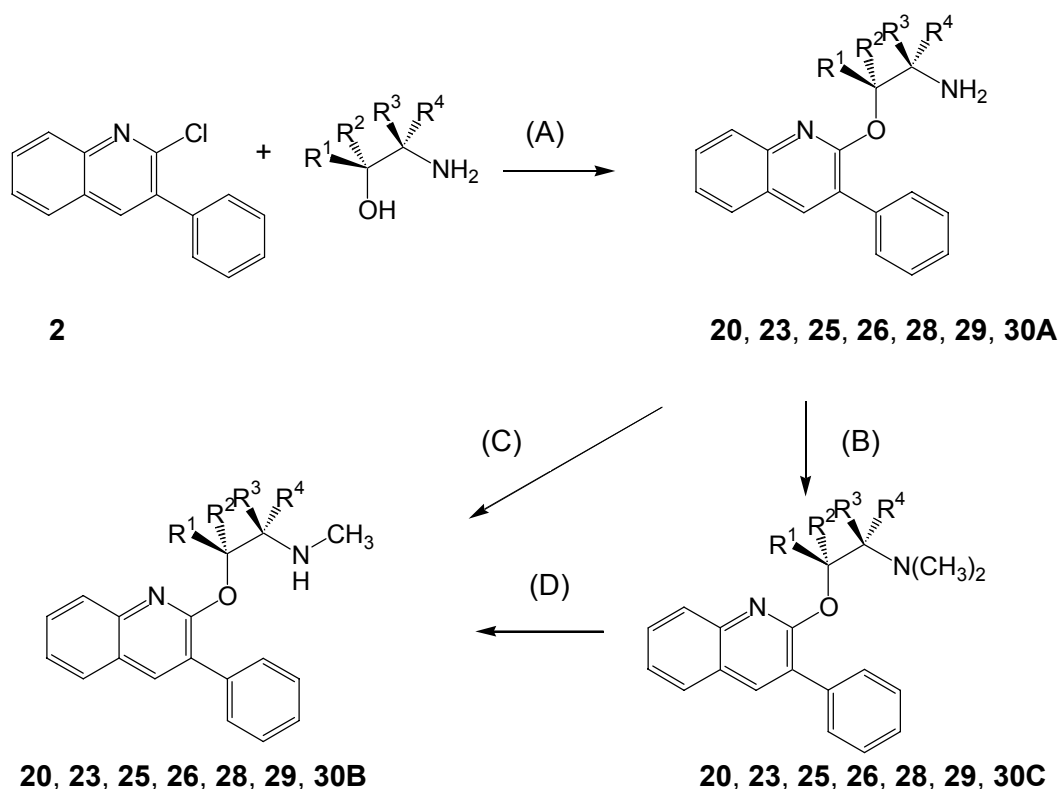
A) Methansulfonsäurechlorid, $\text{CH}_2\text{Cl}_{2\text{abs.}}$, 0 °C, 18 h; B) **3**, NaH, $\text{DMF}_{\text{abs.}}$, 40 °C, 16 h; C) Reduktive Alkylierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**), Methylamin (30 % in Ethanol)

Abbildung 2.23 Syntheseversuch von **18**

Eine wahrscheinliche Erklärung dafür ist die sterische Hinderung in Nachbarschaft zu der Ketonfunktion. Es werden jedoch weiter keine Versuche unternommen, **18** zu erhalten z. Bsp. durch Katalyse mittels Titanisopropoxid [172], weil sich die in 2-Position dimethylierte Verbindung **13** als nur schwacher Antagonist herausstellt.

2.4 Darstellung von Etheranaloga

Die chiralen Ether (**23/25/26/28–30**) werden dargestellt, um die bei den Sulfanen gefundenen eudismischen Quotienten zu bestätigen aufgrund des relativ geringen Umfangs der darstellbaren Sulfane. Die Herstellung erfolgt analog den Sulfanen durch Umsetzung des Alkohols mit **2** in absolutem Dimethylformamid bei 80 °C. Die chiralen Alkohole sind käuflich und müssen nicht weiter derivatisiert werden. Außerdem sollte keine Racemisierung zu befürchten sein. Reste von enantiomerenreinem (*R*)- und (*S*)-2-Aminopropanol wurden freundlicherweise von *T. Kläß* zur Verfügung gestellt. Die Ausbeuten variieren stark (12 – 74 %). Die Monomethylierung erfolgt teilweise nach *Krishnamurthy* (**Abb. 2.12**), teilweise durch Demethylierung des tertiären Amins.



A) NaH, DMF_{abs.}, RT bis 80 °C, über Nacht; B) Red. Alkylierung/Aminierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**); C) Monomethylierung nach *Krishnamurthy* (siehe **Abb. 2.12**); D) ACE-Cl, 1,2-Dichlorethan, 0 °C bis Rückfluss, 3 – 5 h, MeOH, 50 °C, 1h

Abbildung 2.24 Synthese- und Substanzübersicht der Ether **20, 23, 25, 26, 28, 29, 30**

Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(<i>R</i>)- 29A	H	CH ₃	H	H	(<i>R</i>)- 23A	H	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 30A	CH ₃	H	H	H	(<i>S</i>)- 25A	H	H	H	CH ₃
(<i>R</i>)- 29B	H	CH ₃	H	H	(<i>R</i>)- 23B	H	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 30B	CH ₃	H	H	H	(<i>S</i>)- 25B	H	H	H	CH ₃
(<i>R</i>)- 29C	H	CH ₃	H	H	(<i>R</i>)- 23C	H	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 30C	CH ₃	H	H	H	(<i>S</i>)- 25C	H	H	H	CH ₃
(<i>R</i>)- 26A	H	H	C ₂ H ₅	H	20A	H	H	CH ₃	CH ₃
(<i>S</i>)- 28A	H	H	H	C ₂ H ₅	20C	H	H	CH ₃	CH ₃
(<i>R</i>)- 26B	H	H	C ₂ H ₅	H					
(<i>S</i>)- 28B	H	H	H	C ₂ H ₅					
(<i>R</i>)- 26C	H	H	C ₂ H ₅	H					
(<i>S</i>)- 28C	H	H	H	C ₂ H ₅					

Tabelle 2.2 Übersicht der in **Abbildung 2.24** synthetisierten Ether

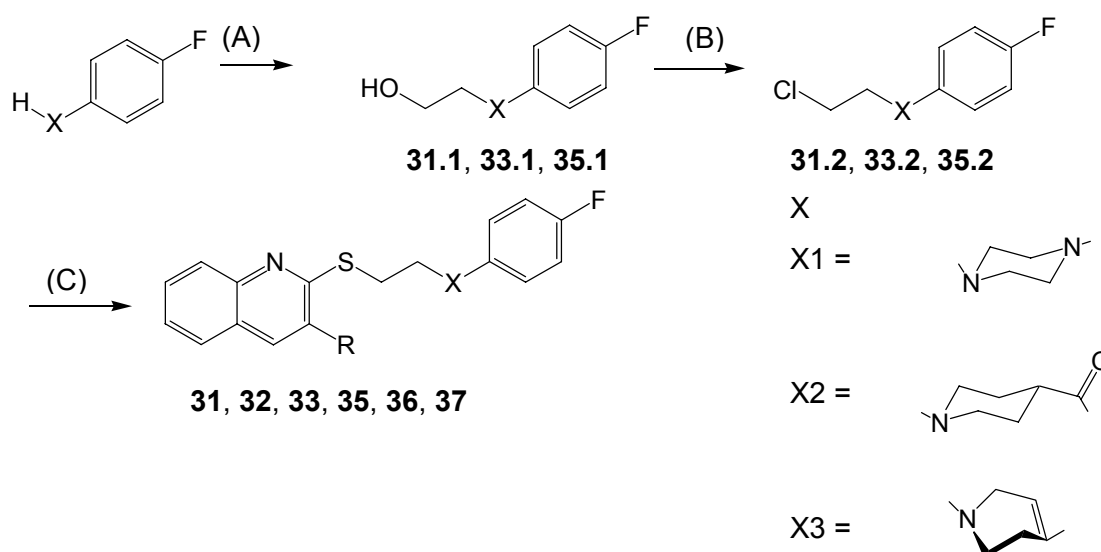
In dieser Substanzklasse wird die bei den Sulfanen beobachtete Zersetzung der in 2-Position methylierten primären Amine nicht beobachtet. Eine der *Smiles*-Umlagerung ähnliche Reaktion ist für aromatische Ether nicht beschrieben. Die enantiomerenreinen 2-Ethyl-derivate können nicht einfach hergestellt werden, weil die benötigten 1-Amino-butan-2-ole nicht käuflich sind. Ein Versuch über die Darstellung analog der Verbindung (*R*)-**5B + C** unterbleibt, weil deren antagonistsche Potenz und Stereoselektivität aufgrund der Datenlage bis zu diesem Zeitpunkt als zu gering ($pA_2 < 7$) einzuschätzen ist, um einen höheren Aufwand zu rechtfertigen. Die spezifische Drehung der Enantiomere von **29** und **30** ist vom Betrag her übereinstimmend, unklar ist, warum sich die spezifische Drehung von **23** und **25** sowie **26** und **28** um bis zu 20 % unterscheiden, da im Verlauf der Synthese keine Racemisierung zu erwarten ist. Es wird zwar ein Alkoholat erzeugt, das an einem benachbarten C-Atom zu einem Nachbargruppeneffekt fähig ist. Weil in der benachbarten Position keine guten Abgangsgruppen vorhanden sind, wird ein Angriff des Alkoholats bezweifelt.

2.5 Am Amin substituierte Verbindungen

Weil durch Alkylierung weder stärkere Antagonisten als **ICI 170.809 (9C)** erhalten werden noch die Substanzen hohe Stereoselektion am Rezeptor aufweisen, wird untersucht, wie sich Derivatisierung an der Aminfunktion auf die Stereoselektivität und den Antagonismus am Rezeptor auswirkt. Das Chinolin der Patentstruktur wurde von *Blackburn et al.* bereits substituiert. Diese Arbeitsgruppe ist nicht zu stärkeren Antagonisten als **ICI 169.369** respektive **170.809 (9C)** gelangt. Als Substituenten werden hier Partialstrukturen bekannter 5-HT_{2A} Rezeptorantagonisten verwendet oder Substituenten, die im Arbeitskreis zu potenten Verbindungen geführt haben. Auch ist interessant, ob durch Substitution sich die Wirkqualität ändern könnte, also eventuell partielle Agonisten erhalten werden.

2.5.1 Ketanserin verwandte Strukturen

Ketanserin (Abbildung 1.13) ist neben der jüngeren Substanz **MDL 100907** der Referenzantagonist für den 5-HT_{2A}-Rezeptor. Deswegen wird die 4-Fluorbenzoylpiperidinpartialstruktur des Ketanserins in einer dreistufigen Synthese mit den Chinolinen **3** und **34** verknüpft über den Ethylenrest.



Substanz	31	32	33	35	36	37
R	H	Ph	H	Ph	H	Ph
X	X2	X2	X1	X1	X3	X3

A) Bromethanol, Cs₂CO₃, Dioxan_{abs.}, 105 °C, über Nacht; B) Methansulfonylchlorid, Triethylamin, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT; C) **3/34**, NaH, RT bis 75 °C, 5 h, DMF_{abs.}

Abbildung 2.25 Synthese der Verbindungen **31,32,33,35,36,37**

Ebenso wird mit 4-(4-Fluorphenyl)-piperazin (Pelanserinpartialstruktur) und 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetra-hydropyridin verfahren, die im Arbeitskreis vorhanden sind und hohe Affinitäten zum 5-HT_{2A} Rezeptor bedingen [42]. In dieser Gruppe von Verbindungen wird außerdem auf den 3-Phenylsubstituenten verzichtet. Das 1*H*-Chinolin-2-thion **34** (**Abbildung 2.25**) wird analog **3** dargestellt (**Abb. 2.4**). Die Darstellung von **31.1**, **33.1**, **35.1** erfolgt nach *Johannsen* [173], wobei anstelle von Kaliumcarbonat Cäsiumcarbonat verwendet wird. Basische Cäsiumsalze sollen besonders stark sein, weil das Cäsium nicht so stark solvatisiert ist wie bei den vergleichbaren Alkalisalzen [174] und die Base Carbonat „nackt“ vorliegt. Durch Verwendung von Cäsiumcarbonat werden bei der Substitution keine höheren Ausbeuten erhalten als die angegebenen 86 % (hier 66 – 79 %). Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Katalyse durch Iodid etwaige Vorteile der Base Cäsiumcarbonat überdeckt. Im Unterschied zu [173] wird anstelle einer Destillation zur Aufreinigung von **31.1**, **33.1**, **35.1** aus Routinegründen die säulenchromatographische Reinigung vorgezogen, so dass die Ausbeuten vielleicht nicht vergleichbar sind. Unerwartet ist, dass bei der geplanten Methansulfonierung in allen Fällen die Chloralkylderivate **31.2**, **33.2**, **35.2** erhalten werden. Erklärbar ist dies durch Beteiligung des Stickstoffs in β-Position zu der Alkoholfunktion.

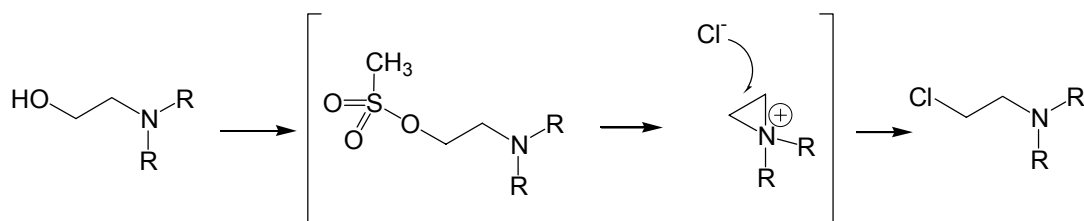
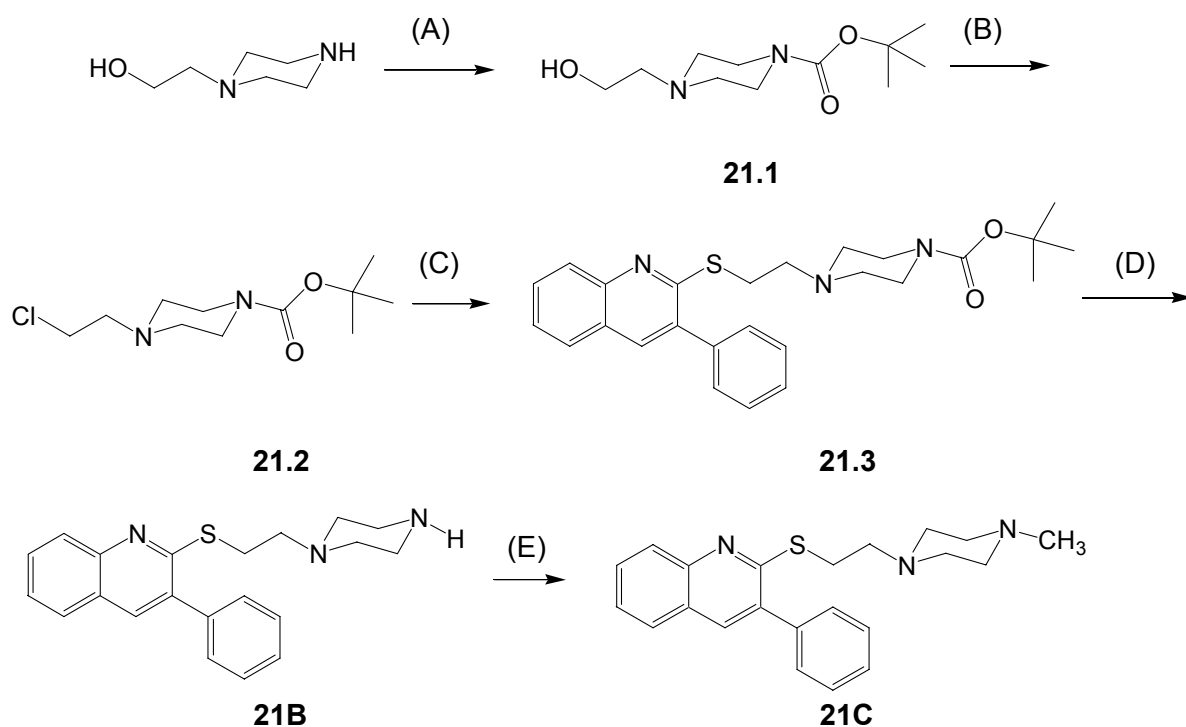


Abbildung 2.26 Mechanismus der Chlorierung mittels Methansulfonsäurechlorid

Dieses Reaktionsverhalten wurde auch von [175, 176] gefunden. Demnach reagiert der Alkohol in einem zweistufigen Prozess zu dem Chloralkylderivat und nicht etwa analog der Chlorierung durch Thionylchlorid. Das hätte auch dem in **Abb. 2.11** dargestellten Mechanismus widersprochen. Als weitere Strukturmodifikation bietet sich ein Piperazin (**21B + C**) an, welches – abgesehen von dem oben synthetisierten 4-(4-Fluorphenyl)piperazin – in atypischen Neuroleptika vom Clozapintyp enthalten ist und eine hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor bedingt [177]. Auch hier ist bei der gewünschten Methansulfonylierung von **21.1** zu **21.2** eine Chlorierung zu beobachten:



A) *tert.*-BOC-Anhydrid, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5h; B) Methansulfonsäurechlorid, Triethylamin, 0 °C bis RT, über Nacht; C) **3**, NaH, RT bis 40 °C, 15h; D) 6 mol/l HCl, EtOAc, 1h; E) reduktive Alkylierung nach Borch (**Abb. 2.7**)

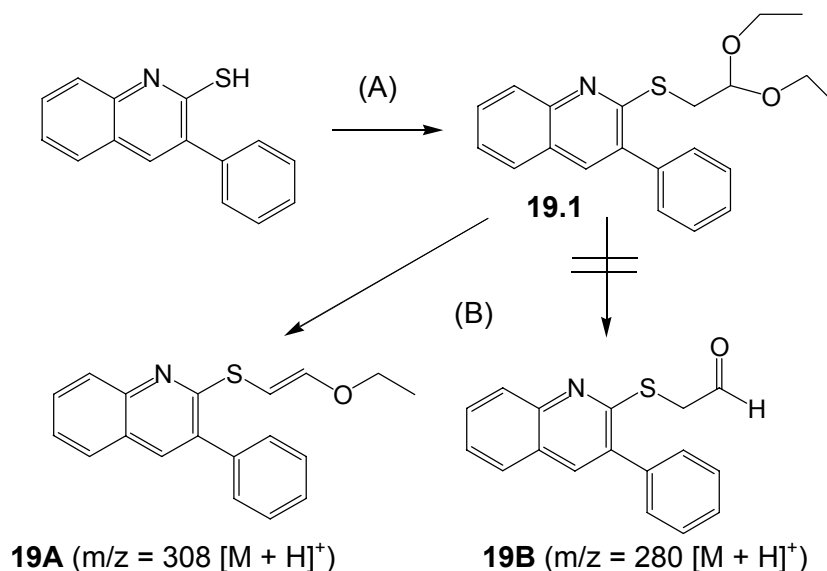
Abbildung 2.27 Synthese von **21B + C**

2.5.2 Benzylierte Amine

Benzylpartialstrukturen finden sich in von *Heim* dargestellten potenten Partialagonisten [50], bei denen der 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindionrest des Ketanserins konserviert wurde. Später wurde das 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindionsystem durch ein tricyclisches Benzodifuran ersetzt und ergab außerordentlich potente 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden. Phenylethylamine als nächst höhere Homologe von Benzylaminen finden sich in 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden wie **DOI** und **DOB** (**Abbildung 1.12**). Deswegen werden auch in dieser Substanzklasse zumindest Benzylaminderivate hergestellt, obwohl zu vermuten ist, dass der 3-Phenylsubstituent störend ist bei der Rezeptorbindung, da er aus der Aromatenebene des Chinolins abweicht. Es werden nur zwei achirale Substanzen **39B + C** und zwei Enantiomere (*S*)-**22B** und (*R*)-**27B** dargestellt, um diese Hypothese zu überprüfen und festzustellen, wie sich ein Aromat in dieser Position auswirkt, und ob die Stereoselektivität durch ein Stereozentrum eines weiteren Substituenten größer ist als die bisher gefundenen.

Dazu wird versucht, eine Aldehydfunktion darzustellen, an der die reduktive Aminierung mit den Benzylaminen stattfinden kann. Das geschützte Bromacetaldehyddiethylacetal ist käuflich und wird mit **3** umgesetzt. Die Reaktivität einfacher

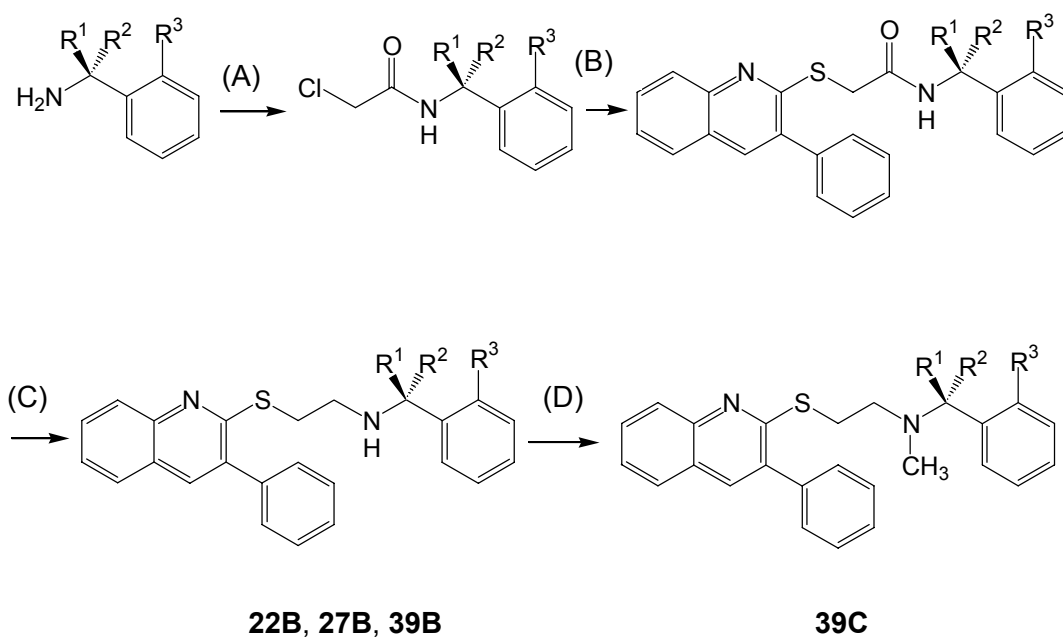
Acetale und deren Hydrolysegeschwindigkeit ist detailliert beschrieben und untersucht. Es sollte demnach unproblematisch sein, ein Diethylacetal unter milden Bedingungen (0.1 mol/L Salzsäure) [178] zu spalten. Der Versuch, das Diethylacetal des 2-substituierten Acetaldehyds zu spalten, scheitert: Es kann dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung erkannt werden, auch nicht nach Erhöhung der Salzsäurekonzentration und Kochen unter Rückfluss. Das FAB⁺-Massenspektrum zeigt lediglich einen Peak für $m/z = 308$, welcher dem Enolether entsprechen würde $[M + H \mathbf{19A}]^+$, einer möglichen Nebenreaktion bei einer Acetalspaltung. Da in dem FAB⁺-Spektrum von **19A** kein Peak für $m/z = 354$ $[M + H \mathbf{19.1}]^+$ nachweisbar ist, der sich problemlos im Spektrum von **19.1** zu 15 % nachweisen lässt, wird der Enolether nicht nur für ein Artefakt gehalten, sondern für das Produkt. Es gibt Beispiele für nicht [179] oder nur schwer [180] spaltbare Acetale, bei denen durch Protonierung einer weiteren basischen Funktion im Molekül die Acetale nicht bzw. nur unter drastischen Bedingungen gespalten werden können. Dieses Verhalten wird als Ladeabschreckung bezeichnet [181].



A) Bromacetaldehyddiethylacetal, NaH, DMF_{abs.}, 20 h; B) 0.1 mol/L Salzsäure/Dioxan, 30 °C, 3 h, 3 mol/L Salzsäure Rückfluss

Abbildung 2.28 Versuchte Acetalspaltung von **19.1**

Hier wird analog geschlossen, dass der Chinolinstickstoff die basischste Funktion in dem Molekül ist, die zuerst protoniert wird. Darum kann der Sauerstoff nicht mehr protoniert werden wie es nötig ist für die Acetalspaltung. Es wird darum ein anderer Syntheseweg verfolgt: es werden die Amide (**22.2/27.2/39.2**) gebildet und anschließend reduziert zu den sekundären Aminen **22/27/39B**. Die Ausbeuten der Amidreduktion betragen zwischen 36 und 60 %. Für **22B** und **27B** wird von (*S*) und (*R*)-Phenylethylamin (ee = 99 %) ausgegangen. Es ist unklar, warum die spezifische Drehung der Enantiomere – je nachdem, bei welcher Wellenlänge vermessen wird – um bis zu 50 % voneinander abweicht. Ein Racemisierungsprozess ist hier schwer denkbar. Gerätefehler dieser Größenordnung sind ebenfalls auszuschließen, Kontaminierung der Enantiomere auch.



- A) Chloroacetylchlorid, Triethylamin, 0 °C, 2h; B) **3**, NaH, RT bis 75 °C, über Nacht; C) NaBH₄ (RT), I₂ (0 °C), RT, Rückfluss, 5h; D) Reduktive Alkylierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**)

Abbildung 2.29 Synthese von Verbindungen **22/27B** und **39B + C**

Substanz	R ¹	R ²	R ³
(<i>R</i>)- 27B	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 22B	CH ₃	H	H
39B	H	H	OCH ₃
39C	H	H	OCH ₃

Tabelle 2.3 Übersicht der in **Abbildung 2.29** synthetisierten Benzylamine

3 PHARMAKOLOGISCHER TEIL

3.1 Allgemeine Angaben

3.1.1 Reagenzien

Tabelle 3.1 Übersicht über die verwendeten Chemikalien und Stammlösungen

Substanz	Firma	Lösemittel	c [mmol/L]	β (mg/mL)
Cocain x HCl	Merck	H ₂ O	10	3.398
Indometacin	Sigma	EtOH	3.2	1.132
Prazosin x HCl	RBI	H ₂ O/EtOH	3.2	1.341
Serotonin-Kreatininsulfat x H ₂ O	Janssen	H ₂ O	31.6	12.82
Bradykinin	RBI	EtOH	1	1.185
FUB – 101 x 2 HCl	S. Grassmann*	H ₂ O	10	2.552

* = Substanzspende

Die Antagonisten werden in einer Mischung von H₂O/EtOH (50/50) gelöst zu einer Konzentration von 10⁻² mol/L und im Eisschrank aufbewahrt. Falls die Oxalsäure-Salze schlecht löslich sind, wird versucht, sie durch Zusatz äquivalenter Mengen Salzsäure zu lösen. Funktioniert dieses auch nicht, wird durch Zusatz einer gleichvolumigen Menge DMSO die Stammlösung 1:2 verdünnt, so dass eine Konzentration von 10^{-2.3} mol/L resultiert.

3.1.2 Pharmakologische Parameter [182]

Tabelle 3.2 Parameter zur pharmakologischen Charakterisierung von Substanzen

EC ₅₀ , pEC ₅₀	Stoffmengenkonzentration, bzw. deren negativer dekadischer Logarithmus, des Agonisten, die 50 % des maximalen, beobachteten Effekts (hier: Kontraktion) verursacht, früher als pD ₂ bezeichnet
pK _B [183]	Scheinbare Dissoziationskonstante des Antagonist - Rezeptor-komplexes, berechnet nach der Methode von <i>Furchgott</i> .

$$pK_B = -\log c(B) + \log (CR - 1) \quad \text{Gleichung 1}$$

$$\text{(mit } CR = \frac{EC_{50}^*}{EC_{50}} \text{ (* = in Anwesenheit des Antagonisten))}$$

pA ₂ [184]	Ein Maß für die Rezeptoraffinität. Es ist der negative dekadische Logarithmus derjenigen Konzentration des Antagonisten, die die Konzentrations-Wirkungskurve des Agonisten um den Faktor 2 rechtsverschiebt. Nullstelle der Ausgleichsgeraden des <i>Schild</i> -Plots, ermittelt aus der graphischen Darstellung von log(CR-1) gegen -log c(B), (siehe oben) im Idealfall über einen Konzentrationsbereich von mindestens 2 logarithmischen Einheiten berechnet. Der funktionale Zusammenhang muss auf Linearität geprüft werden. Ergibt sich eine Steigung m der Geraden, die nur zufällig von 1 verschieden ist, kann m = 1 angenommen werden und der Antagonist als kompetitiver charakterisiert werden. Dann ist pA ₂ = pK _B , unterscheidet sich aber im Standardfehler und hat ein asymmetrisches Vertrauensintervall
pK _P [185, 186]	Scheinbare Dissoziationskonstante aus partiellem Agonist und Rezeptor, berechenbar aus Experimenten, in denen der Partialagonist entweder als Agonist selbst oder ein voller (Referenz-)Agonist in Gegenwart des Partialagonisten getestet wird

3.2 Tiere

3.2.1 Schwanzarterie der Ratte

Es handelt sich um männliche Wistar-Ratten (280 – 320 g vorzugsweise, teilweise bis 420 g) der Versuchstierzuchtanlage des Bundesinstituts für Risikobewertung (ehemals Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin), der Tierzucht Schönwalde GmbH sowie um weibliche (260 – 300 g) der zentralen Tierhaltungseinrichtung der Universität Regensburg. Die Tiere werden nach Geschlecht getrennt in einem vollklimatisierten Tierstall gehalten (22 °C, 60 % Luftfeuchte). Sie erhalten Trinkwasser und Standardfutter (Altromin®) nach Belieben.

3.2.2 Schweinekoronararterie

Schweineherzen werden von der Lehr- und Versuchsanstalt Teltow-Ruhlsdorf bezogen und in eiskalter, mit 95% O₂/5% CO₂ durchperlter *Krebs-Henseleit*-Lösung (siehe 3.2.2)

transportiert und aufbewahrt. Eine Lagerung bis zu 4 Tagen im Kühlschrank ist unschädlich für die freipräparierten Koronararterien [187].

3.3 Präparation und Versuchsaufbau

3.3.1 Schwanzarterie der Ratte [33]

Die Ratte wird in einem 2 L Becherglas, welches 2 min mit CO₂ vorgesättigt worden ist, getötet und anschließend mit einer Tischguillotine geköpft, um sie ausbluten zu lassen. Darauf wird sofort die Schwanzarterie (*A. caudalis*) herauspräpariert und grob von anhaftendem Fett und Gewebe befreit. Sie wird in 2 – 3 Teile gleicher Länge geteilt und jeder Abschnitt auf einen stumpfen Edelstahldraht ($d = 0.3 \text{ mm}$) aufgezogen, um das Endothel zu entfernen. Nach einer abschließenden gründlichen Reinigung wird das Gefäß in zylindrische Segmente geteilt, in die 2 stumpfe L-förmige Edelstahlhäkchen geführt werden. Diese werden in einem 20 mL Organbad fixiert mittels Faden und Schlinge. Die Temperatur beträgt 37 °C. Die Organe werden auf 5 mN vorgespannt. Bei der Nährlösung handelt es sich um Altura-Lösung folgender Zusammensetzung (in mmol/L): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25 und *D*-Glucose x H₂O 10. Die Lösung wird kontinuierlich mit Carbogen[®] (CO₂/O₂ 5/95) begast. Es folgt eine Ruhephase von 63 min, bei der die Organe zweimal nachgespannt werden ($t = 20, 40 \text{ min}$) und einmal ($t = 40 \text{ min}$) ein Wechsel der Nährlösung erfolgt (3 min Spülung) mit Zusatz von $10^{-5.2} \text{ mol/L Cocain}^1$ und $10^{-7.5} \text{ mol/L Prazosin}^2$. Es folgt ($t = 63 \text{ min}$) die erste Vorstimulation mit 10^{-6} und $10^{-5} \text{ mol/L 5-HT}$ (submaximale und maximale isometrische Kontraktion, Dauer ca. 5 min). Nach 8 minütiger Spülung, 10 minütiger Ruhephase, 3 minütiger Spülung erfolgt wiederum der Zusatz von Cocain/Prazosin (siehe oben) und nach Inkubation (20 min) die erste Konzentrations – Wirkungskurve von 5-HT (10^{-8} bis $10^{-4.5} \text{ mol/L}$, Dauer ca. 15 min). Es folgen wie nach der Vorstimulation Spülungs- und Ruhephase und nach der letzten kurzen Spülung die Inkubation mit Antagonisten (hier 4 h) und Cocain/Prazosin (siehe oben). Dann wird die letzte Konzentrations – Wirkungskurve von 5-HT aufgenommen.

3.3.2 Isolierte Koronararterie des Schweins: 5-HT_{2A}-Rezeptor [2]

Der absteigende Ast der vorderen Koronararterie (*Ramus interventricularis anterior*) wird freipräpariert, von Fett und anhaftendem Bindegewebe befreit und in Ringe von 2 – 3 mm äußerem Durchmesser und 3 – 4 mm Länge geschnitten. Das Endothel wird durch vorsichtiges Hin- und Herrollen mit einer in das Lumen der Ringe eingeführten Pinzette zerstört. Zwei triangelförmige Edelstahlhäkchen ($d = 0,3 \text{ mm}$) werden zwischen die Ringe

¹ Zur neuronalen Reuptakehemmung, um den Abbau von 5-HT zu verhindern und die Empfindlichkeit zu erhöhen.

geschoben, so dass diese horizontal positioniert sind. Die Häkchen werden in 20 mL Organbäder eingehängt, die mit *Krebs-Henseleit*-Lösung gefüllt sind. Die *Krebs-Henseleit*-Lösung hat folgende Zusammensetzung (in mM): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 1.6, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25 und *D*-Glucose x H₂O 10. Die Lösung wird kontinuierlich mit 95% O₂/5% CO₂ begast und auf eine konstante Temperatur von 37 °C erwärmt. Die Registrierung isometrischer Spannungsänderungen erfolgt wie unter 3.3.1 beschrieben. Die Ruhekraft zu Beginn des Experiments beträgt 20 mN.

Nach einer Äquilibrierungsphase von 1 h, während der die Badflüssigkeit nach jeweils 20 min erneuert wird (3 min Spülung), werden die Gewebe zweimal mit KCl (50 mM) depolarisiert. Die Kontraktion durch KCl dauert bis zu 30 min, der Abstand zwischen den Kontraktionen beträgt 1 h. Um zu überprüfen, ob das Endothel zerstört ist, wird im Anschluss an die zweite Stimulation mit KCl versucht, die Ringe mit Bradykinin (0.1 µM) zu relaxieren (5 min). Nur solche Ringe werden verwendet, die nach dieser Behandlung nicht relaxieren. Nach einer Inkubationsphase (hier: 3 h) folgt die Aufnahme einer kumulativen Konzentrations-Wirkungskurve für 5-HT in Abwesenheit (Kontrollorgane) oder Anwesenheit des Testantagonisten. Die Kontraktion wird als prozentualer Effekt der Kontraktion berechnet (siehe auch Tabelle 3.12), die durch die zweite Stimulation mit KCl (50 mM) verursacht wurde. Alle Experimente werden in ständiger Anwesenheit von Cocain (6 µM), Prazosin (0.1 µM) und Indometacin (5 µM) durchgeführt.

² Zur Blockade von α₁-Rezeptoren

3.4 Auswertung und Statistik [188]

Tabelle 3.3 Zur Auswertung und Statistik verwendete Größen

F	Zahl der Freiheitsgrade
KI	Konfidenzintervall, Bereich in dem mit zu erwartender Wahrscheinlichkeit sich der wahre Wert befindet. Hier benutzt bei Angabe der eudismischen Quotienten
	$(x_1 - x_2) \cdot t \sqrt{\quad}$ <p style="text-align: right;"><i>Gleichung 2</i></p> <p>der Wurzelterm ist derjenige aus Gleichung 3</p>
N	Stichprobenumfang
P	Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau, α), mit der die Nullhypothese abgelehnt wird
R	Spannweite ($x_{\max.} - x_{\min.}$)
s	Standardabweichung der Stichprobe
SEM	Standardfehler des Mittelwertes, $SEM = s / \sqrt{n}$
T	Prüfgröße des t-Tests
	a) zur Signifikanz des Unterschieds zweier Enantiomere (für $n_1 \neq n_2$):
	$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right] \cdot \left[\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \right]}}$ <p style="text-align: right;"><i>Gleichung 3</i></p>
u	Prüfgröße des Tests nach Lord [189] (alternativ zum t-Test für kleine Stichprobenumfänge und $n_1 = n_2 \leq 20$)
	$u = \frac{ x_1 - x_2 }{(R_1 - R_2)/2}$ <p style="text-align: right;"><i>Gleichung 4</i></p>

Für alle Substanzen wird eine Werteanzahl $n = 6$ angestrebt. Dabei wird nach Möglichkeit randomisiert: aus praktischen Gründen werden oftmals zwei Werte pro Substanz pro Tier gemessen aufgrund der apparativen Ausstattung. In aller Regel werden also drei Tiere pro Substanz benötigt, für $n > 6$ also mehr Tiere. Wegen Organversagens

(Herausrutschens der Häkchen aufgrund Erschlaffung bei vier h Inkubationszeit) kann der Stichprobenumfang < 6 sein. Gerade bei den stärkeren Antagonisten werden mehrere Testkonzentrationen verwendet um Effekte wie Depression der maximalen Kontraktion beobachten bzw. beurteilen zu können (ohne dass dabei unbedingt die Aufnahme eines Schild-Plots angestrebt wird). Parallel zu den Antagonisten werden Kontrollorgane ($n = 1 - 3$) getestet in Abhängigkeit der pro Tag verfügbaren Organe ($8 - 20$). Die Behandlung der Kontrollorgane erfolgt analog zu den Testorganen bis auf die Inkubation der zu testenden Antagonisten. Die Auswertung erfolgte bis auf wenige Ausnahmen graphisch mit einem Lineal anhand der erhaltenen Plots. Zur Erstellung der Graphen wird GraphPadPrism[®]-Software benutzt bis auf den Schild-Plot von *rac-7C*. (SigmaPlot[®]). Ausreißervedächtige Werte werden nach zwei Methoden geprüft:

a) Ausreißertest nach Dixon

$$\left| \frac{x_1 - x_2}{x_1 - x_k} \right| = \text{Prüfgröße} \quad (x_1 = \text{Ausreißervedächtiger Wert, } x_2 = \text{nächstgrößerer/kleinerer Wert, } x_k = \text{größter/kleinsten Wert; für } n < 8, \text{ für } n \geq 8 \text{ ist im Nenner } x_k \text{ gegen } x_{k-1} \text{ zu ersetzen}$$

b) nach $\left| \frac{(x_1 - \bar{x})}{s} \right| = \text{Prüfgröße } T \text{ und Vergleich mit tabelliertem Wert aus: [190]$

$$\bar{x} = \text{Mittelwert der Stichprobe}$$

Die 4σ -Regel ($\bar{x} \pm 4\sigma$ beinhaltet 99.99 % der Werte) wird nicht angewendet, weil der Stichprobenumfang dafür im Prinzip zu klein ist.

Bei beiden Prüfverfahren ist vorher auf Normalverteilung zu prüfen. Aufgrund der geringen Werteanzahl wird der einfache Test nach *David* vorgenommen, der Quotient aus Spannweite und Standardabweichung gebildet und mit tabellierten Werten verglichen. Für aufwändigere Tests (χ^2 -Test oder *Kolmogoroff – Smirnow* – Test) ist der Stichprobenumfang zu klein und Klassenbildung wenig sinnvoll). Identifizierte Ausreißer werden in Klammern nach der Anzahl der gemessenen validen Werte angegeben.

Bei der Prüfung, ob die Werte eines Enantiomerenpaares signifikant unterschiedlich sind, wird die einseitige Fragestellung ($H_0 := \text{Enantiomer a} \leq \text{Enantiomer b}$; $H_A := \text{Enantiomer a} > \text{Enantiomer b}$) bevorzugt, weil die einseitige Fragestellung robuster ist mit $P \geq 0.95$ und $\alpha < 0.05$.

3.5 Pharmakologie von ICI 169369/ICI 170.809

Tabelle 3.4 Übersicht über pharmakologische Daten von **ICI** in der Literatur

Substanz	pA ₂	SP*	Lit.	Modell	Agonist
ICI 169.369	7.57	0.63	[191]	Humane arteria temporalis	5-HT
	8.18 ± 0.5	1.08	[192]	Arteria caudalis (Ratte)	5-HT
	8.47 ± 0.19	0.99	[193]	Uterus (Ratte)	5-HT
	7.99 ± 0.27	1.24	[193]	Uterus (Ratte)	Ergometrin
	8.92 ± 0.23	≅ 1	[194]	Portalvene (Ratte)	5-HT
	8.59 ± 0.14	-	[194]	V. mesenterica	5-HT
	8.79 ± 0.05	1	[195]	A. caudalis (Ratte)	5-HT
	9.10 ± 0.05	1	[195]	A. coronaria (Kalb)	5-HT
ICI 170.809	10.04 ± 0.06	-	[41]	A. caudalis (Ratte)	5-HT
	10.4	-	[41]	A. coronaria (Kalb)	5-HT

* Steigung des *Schild*-Plot

ICI 169.369 wurde an zehn Migränepatienten in Einzeldosen von 30 mg getestet und sehr gut vertragen. Allerdings war auch die Wirksamkeit nicht besser als unter Placebo [196].

3.6 Ergebnisse

3.6.1 Rattenschwanzarterie

3.6.1.1 *n*-Alkylderivate

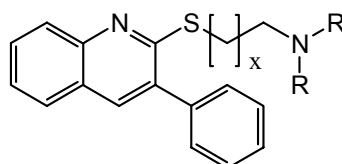


Abbildung 3.1

ICI 169.369 und 4C, 8 + 12

Tabelle 3.5 pA_2 – Werte am 5-HT_{2A}-Rezeptor von *n*-Alkylderivaten von ICI 169.369

Substanz	X	R	$pA_2 \pm SEM$	<i>n</i>
ICI 169.369	1	CH ₃	8.81 ± 0.03	16
4C	2	CH ₃	7.54 ± 0.06	6
8A	3	H	6.91 ± 0.09	4
8C	3	CH ₃	7.83 ± 0.06	6
12A	4	H	6.67 ± 0.07	5
12C	4	CH ₃	7.20 ± 0.03	6

Der gefundene Wert für die Leitstruktur **ICI 169.369** stimmt gut mit den Literaturwerten überein (Tabelle 3.4), das heißt, dass die im Rahmen dieser Arbeit folgenden Werte aussagekräftig und vergleichbar sein werden. Aus den gefundenen Werten ist ersichtlich, dass die antagonistische Potenz der Substanzen mit zunehmender Kettenlänge abnimmt. Nur **8C** sticht heraus, so dass man nicht mit Sicherheit von einer stetigen Abnahme sprechen kann. Weiterhin bestätigen **8A + C** sowie **12A + C** die in [110] sich abzeichnende Tendenz, dass der Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor mit dem Methylierungsgrad zunimmt. Dies ist eine Feststellung, die auch für andere Gruppen von 5-HT_{2A}-Antagonisten gilt [52], so dass vermutet werden kann, dass die Substanzen ähnliche Rezeptorareale besetzen.

3.6.1.2 In 1-Position verzweigte Sulfane

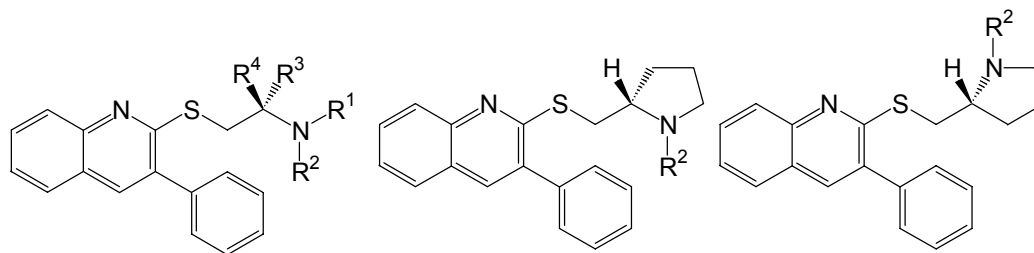


Abbildung 3.2 6, 7,

(S)-14B + C

(R)-15B + C

Tabelle 3.6 Antagonistische Aktivität der in 1-Position alkylierten Derivate

Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pA ₂ ± SEM	n	EV [#]
(R)-6A	H	H	H	C ₂ H ₅	7.14 ± 0.05	10	$\frac{2}{1}$ *
(S)-6A	H	H	C ₂ H ₅	H	6.88 ± 0.07	8	
(R)-6B	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	7.98 ± 0.10	5	1
(S)-6B	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	8.01 ± 0.06	6	
rac-6C	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ /H		8.83 ± 0.02	6	-
(R)-6C	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	8.79 ± 0.04	6	$\frac{2}{1}$
(S)-6C	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	8.41 ± 0.05	7	
rac-7A	H	H	CH ₃ /H		7.38 ± 0.03	5	-
(R)-7A	H	H	H	CH ₃	7.55 ± 0.03	9	$\frac{3}{1}$
(S)-7A	H	H	CH ₃	H	7.04 ± 0.04	9	
(R)-7B	CH ₃	H	H	CH ₃	8.96 ± 0.05	7	$\frac{6}{1}$
(S)-7B	CH ₃	H	CH ₃	H	8.20 ± 0.06	7	
rac-7C	CH ₃	CH ₃	CH ₃ /H		9.47 ± 0.04	17	-
(R)-7C	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	9.65 ± 0.08	12	$\frac{5}{1}$
(S)-7C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	8.93 ± 0.05	9	
(S)-14B	-	H	-	-	7.92 ± 0.06	7	$\frac{2}{1}$ °
(R)-15B	-	H	-	-	7.72 ± 0.06	7 (1)	$\frac{1}{1}$

(S)- 14C	-	CH ₃	-	-	8.63 ± 0.07	9	$\frac{3}{1}$
(R)- 15C	-	CH ₃	-	-	8.14 ± 0.05	10	1

* = signifikant (t-Test) ° = signifikant nach Lord # Enantiomerenverhältnis

Es zeigt sich in dieser Position, dass ein Alkylsubstituent zu einer höheren Affinität zum 5-HT_{2A} Rezeptor führt, deutlich erkennbar am Vergleich **ICI 169.369** – (*R*)-**7C** – **ICI 170.809**, von dem allerdings nur die Literaturwerte als Vergleich dienen. (*R*)-**6C** ist immerhin äquipotent mit **ICI 169.369**. Weiterhin wird gefunden, dass bei den acyclischen Derivaten das (*R*)-konfigurierte Enantiomer das Eutomer ist, also der stärkere Antagonist ist. Eine Ausnahme bildet das Paar (*R*)- und (*S*)-**6B**, die identisch sind. Soweit sich an den in ihrem Umfang begrenzt darstellbaren Verbindungen ablesen lässt, ist der eudismische Quotient auch größer, je kleiner der Alkylsubstituent ist. Dies wird durch den Vergleich (*R*)-**7C** und (*S*)-**7C** sowie (*R*)-**6C** und (*S*)-**6C** deutlich und wird durch die anderen Enantiomerenpaare bestätigt. Die Folge ist, dass der Antagonismus der (*S*)-Enantiomere mit der Größe des Alkylsubstituenten nicht so stark abnimmt wie bei den (*R*)-Enantiomeren.

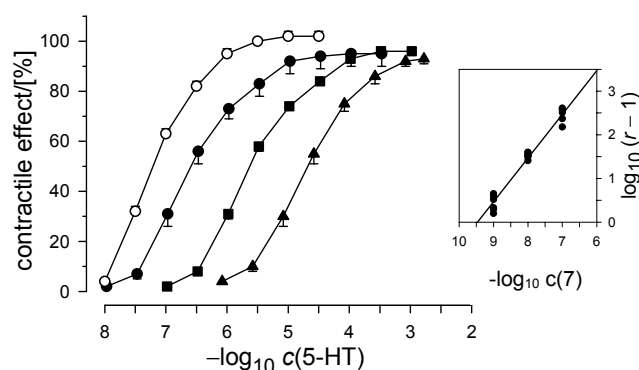
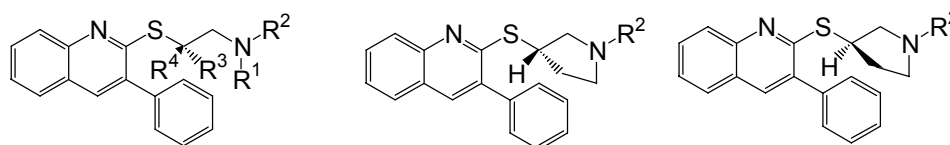


Abbildung 3.3 Kontraktion ± SEM durch 5-HT in Ab- (o, $n = 6$) und Anwesenheit von *rac*-**7C**: 1 (●, $n = 5$), 10 (■, $n = 6$) und 100 (▲, $n = 5$). Nur 2. Kurven von 3 Ratten sind abgebildet.

Die Pyrrolidinderivate **14/15B + C** verhalten sich anders als die acyclischen Substanzen. **14** und **15B** sind als ringgeschlossene Analoga von (*S*)- und (*R*)-**6B** anzusehen und sind als solche deswegen am besten mit diesem Paar zu vergleichen: Bei **14/15C** ist das (*S*)-Enantiomer das Eutomer. Bei **14/15B** ist der Unterschied, der sich zugunsten des (*S*)-Enantiomers andeutet, statistisch signifikant, bei (*R*)- und (*S*)-**6B** wird eine Äquipotenz der Enantiomere gefunden. Eine Umkehr des eudismischen Quotienten wird auch bei den analogen Etherverbindungen (*R*)-**26** und (*S*)-**28** gefunden (siehe Tabelle 3.8), die damit dieses unregelmäßige Verhalten von **14/15** und (*R*)- und (*S*)-**6B** in puncto Stereoselektivität

des Rezeptors bestätigen. Weiterhin ist festzuhalten, dass die Rigidisierung zu einem deutlichen Verlust des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus führt. Ein Schild-Plot ist nur für *rac-7C* gemacht worden ($pA_2 = 9.47 \pm 0.04$ (95% Konfidenz-intervall 9.39 – 9.55), $m = 1.01 \pm 0.05$, $P > 0.50$, die Steigung ist nicht signifikant von 1 verschieden). Damit wird das kompetitiv antagonistische Verhalten der Substanzen am 5-HT_{2A}-Rezeptor demonstriert. Das Substanzpaar (*R*)- und (*S*)-**6A** verursacht in einer Testkonzentration von $10^{-5.5}$ mol/L eine signifikante Depression der 2. 5-HT Kurve ($61 \pm 5 \%$ ($n = 6$) und $72 \pm 3 \%$ ($n = 5$) respektive; Kontrollen $95 \pm 4 \%$ ($n = 12$)). Dieser Effekt ist nicht mehr vorhanden bei einer Testkonzentration von 10^{-6} mol/L ($93 \pm 2 \%$ ($n = 4$) und $97 \pm 2 \%$ ($n = 3$)). Für die anderen in Tabelle 3.6 genannten Substanzen wird keine regelmässig wiederkehrende Depression oder Zunahme der Kontraktionskraft der Rattenschwanzarterie gefunden, die von den Werten der jeweiligen Kontrollen abweichen, so dass auch für diese Substanzen ein rein kompetitives Verhalten postuliert wird. Für sämtliche Derivate in dieser Position wird aber gefunden, dass die antagonistische Potenz mit dem Alkylierungsgrad (am Amin) zunimmt.

3.6.1.3 In 2-Position verzweigte Sulfane

Abbildung 3.4 (R)/(S)-5B + C,
11/13

(S)-16A + C

(R)-17A + C

Tabelle 3.7 Antagonistische Aktivität der 2-Alkyl-Derivate

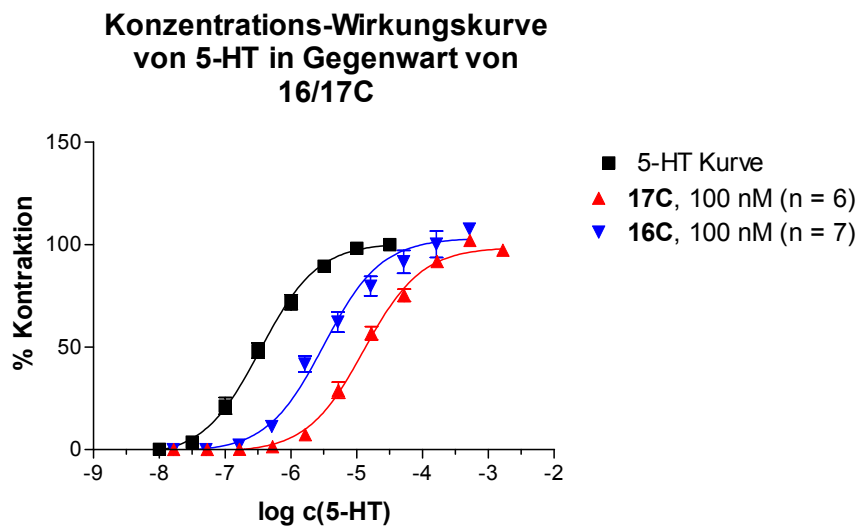
Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pA ₂ ± SEM	n	EV [#]
(R)-5B	H	CH ₃	H	CH ₃	7.79 ± 0.12	10	$\frac{4}{1}$
(S)-5B	H	CH ₃	CH ₃	H	7.14 ± 0.08	10	
(R)-5C	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7.13 ± 0.05	9	$\frac{1}{2}$ *
(S)-5C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7.36 ± 0.05	6	
13	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7.14 ± 0.05	18	-
rac-11	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ /H		7.11 ± 0.05	10	-
(S)-16A	-	H	-	-	7.46 ± 0.09	9	1
(R)-17A	-	H	-	-	7.69 ± 0.10	7	
(S)-16C	-	CH ₃	-	-	8.27 ± 0.04	7	$\frac{1}{3}$
(R)-17C	-	CH ₃	-	-	8.74 ± 0.06	6	

* = signifikant (t-Test) # Enantiomerenverhältnis

Das Verhalten der in 2-Position alkylierten Verbindungen ist grundsätzlich anders als das der in 1-Position alkylierten: sowohl chemisch (siehe Chemischer Teil) als auch pharmakologisch (Tabelle 3.6 und Tabelle 3.7). Die Alkylierung in der Kette führt hier zu einem drastischen Abfall des Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor, am besten zu sehen an **13** versus **ICI 170.809** oder auch im Fall der *N*-dimethylierten Verbindungen (*R*)-**5C** und (*R*)-**7C**. Es lässt sich innerhalb der tertiären acyclischen Amine praktisch kein Unterschied des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus feststellen. Das in der Seitenkette dimethylierte Derivat **13** ist hier gleich oder nur minimal schlechter als die Enantiomere von **5C**, während bei der Dimethylierung in 1-Position eine weitere Zunahme gegenüber der Monomethylierung (**7C**) auftritt und die potenteste Verbindung überhaupt resultiert. Auch hier scheint nach der

begrenzten Datenlage das (*R*)-Enantiomer das Eutomer zu sein, einzige Ausnahme ist hier das Enantiomerenpaar (*R*)- und (*S*)-**5C**.

Die eudismischen Quotienten sind von der gleichen Größenordnung wie im Fall der in 1-Position alkylierten Derivate, die Selektivität des Rezeptors ist also gleich in beiden Positionen. Hier findet sich auch im Fall von (*R*)-**5B + C** eine Ausnahme von den bisher etablierten Struktur-Wirkungsbeziehungen: die antagonistische Aktivität nimmt hier mit dem Methylierungsgrad zu. Das sekundäre Amin ist um den Faktor 4 – 5 potenter. Das wird durch die analogen Etherverbindungen **29** und **30B** bestätigt. Die Pyrrolidinderivate verhalten sich gleich den acyclischen Verbindungen darin, dass das (*R*)-Enantiomer das Eutomer zu sein scheint, auch nimmt - wie zu erwarten - der Antagonismus mit dem Methylierungsgrad am Stickstoff zu. Unerwartet ist, dass **16** und **17C**, die als ringgeschlossenes (*S*)- und (*R*)-**5C** angesehen werden, um den Faktor 8 und 40 stärker antagonistisch wirksam sind. Das ist genau entgegengesetzt der Beobachtung in 1-Position, wo die Rigidisierung zu einem Abfall des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus führt.



Die in 2-Position alkylierten Derivate sind kompetitive Antagonisten, wie Abbildung 3.5 verdeutlicht. Für keine der Substanzen aus Tabelle 3.7 wird eine signifikante Depression des Maximal-effektes gefunden.

Abbildung 3.5 Rechtsverschiebung der 5-HT Kurve durch **16/17C**

3.6.1.4 In 1-Position verzweigte Ether

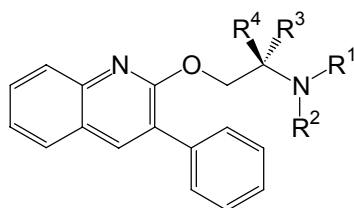


Abbildung 3.6 20, 23, 25, 26, 28 A - C

Tabelle 3.8 Antagonistische Aktivität der in 1-Position alkylierten Ether

Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	pA ₂ ± SEM	n	EV [#]
(R)-26A	H	H	H	C ₂ H ₅	6.67 ± 0.08	7	1
(S)-28A	H	H	C ₂ H ₅	H	6.64 ± 0.06	7	
(R)-26B	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	7.72 ± 0.03	6	$\frac{1}{3}^{\circ}$
(S)-28B	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	8.21 ± 0.03	6	
(R)-26C	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	7.98 ± 0.06	8	1
(S)-28C	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	7.89 ± 0.06	8	
(R)-23A	H	H	H	CH ₃	7.07 ± 0.06	6	$\frac{2}{1}^*$
(S)-25A	H	H	CH ₃	H	6.85 ± 0.06	5	1
(R)-23B	CH ₃	H	H	CH ₃	7.54 ± 0.06	6	1
(S)-25B	CH ₃	H	CH ₃	H	7.69 ± 0.04	4	
(R)-23C	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	8.12 ± 0.07	8	$\frac{2}{1}$
(S) 25C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7.82 ± 0.03	7	
20A	H	H	CH ₃	CH ₃	6.97 ± 0.07	7	
20C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	8.26 ± 0.06	5 (1)	

* = signifikant (*t*-Test) ° = signifikant nach *Lord* # Enantiomerenverhältnis

Die Etherverbindungen sind deutlich schwächer antagonistisch wirksam als die analogen Sulfane. Der Differenz zwischen Ethern und Sulfanen in der Wirksamkeit steigt mit dem Methylierungsgrad am Stickstoff. Die Daten dieser Etherverbindungen bestätigen die Ergebnisse der Sulfane – auch die Ausnahmen (Äquipotenz von (R)/(S)-6B und Umkehrung der bevorzugten Konfiguration bei (S)-14B/(R)-15B im Vergleich mit (S)-28B/(R)-26B). In der Reihe der 1-Methyl-derivate 23/25 ist das (R)-Enantiomer das wirksamere mit Ausnahme von 23/25B. Die eudismischen Quotienten sind hier jedoch geringer als bei den Sulfanen, wobei

der wahrscheinlich geringere Enantiomerenüberschuss in Betracht gezogen werden muss, der durch die Drehwerte angedeutet wird, aber nicht durch die Kapillarelektrophorese bestätigt werden konnte. Ein Enantiomerenunterschied der pA_2 -Werte verschwindet in der Reihe der Ether **26/28**, deren gefundene Drehwerte jedoch auch nicht auf Enantiomerenreinheit schliessen lassen. Die antagonistische Aktivität von **26/28A** und **C** ist demnach gleich. Der Unterschied in der antagonistischen Aktivität ist für **26/28B** jedoch signifikant und auch hier ist das (*S*)-Enantiomer das wirksamere.

3.6.1.5 In 2-Position verzweigte Ether

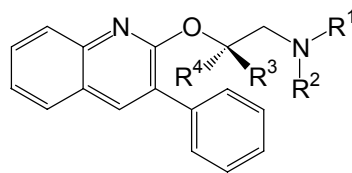


Abbildung 3.7

29/30 A - C

Tabelle 3.9 Antagonistische Aktivität von 29/30 A - C

Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	$pA_2 \pm SEM$	<i>n</i>	EV [#]
(<i>R</i>)-29A	H	H	CH ₃	H	7.36 ± 0.03	6	$\frac{10}{1}$
(<i>S</i>)-30A	H	H	H	CH ₃	6.34 ± 0.05	5	$\frac{1}{1}$
(<i>R</i>)-29B	CH ₃	H	CH ₃	H	8.18 ± 0.04	6	$\frac{33}{1}$
(<i>S</i>)-30B	CH ₃	H	H	CH ₃	6.66 ± 0.04	6	$\frac{1}{1}$
(<i>R</i>)-29C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7.75 ± 0.08	8	$\frac{15}{1}$
(<i>S</i>)-30C	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	6.56 ± 0.10	9 (1)	$\frac{1}{1}$

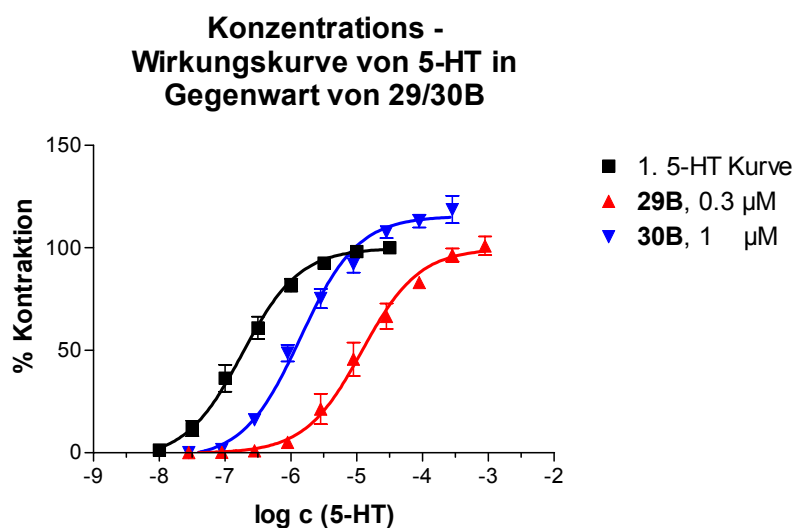


Abbildung 3.8 Rechtsverschiebung der 5-HT Kurve durch 29/30B

[#]Enantiomerenverhältnis
Auch diese Etherverbindungen bestätigen die Ergebnisse der analogen Sulfane **5**, **11**, **13**. Das (*R*)-Enantiomer ist das Eutomer.

Mit den Aminen (*R*)-**29B** + **C** werden hier die stärksten Antagonisten gefunden, die sogar wirksamer sind als die Sulfane (*R*)-**5B** + **C**. Damit verhält sich die 2-Position auch wieder anders als die 1-Position, in der die potenteren Verbindungen jeweils die Sulfane sind. Das Substanzpaar **29** und **30B** weist den im Rahmen dieser Arbeit gefundenen größten eudismischen Quotienten auf mit 33 zu 1 (KI: 42 bis 26 zu 1) und dokumentiert den rein kompetitiven Antagonismus. Die Ergebnisse der primären Amine innerhalb dieser Reihe bestätigen, dass die primären Amine generell die am schwächsten wirksamen Verbindungen sind.

3.6.1.6 Ketanserin verwandte Strukturen

Struktur – Wirkungsbeziehungen von Ketanserin und seinen Derivaten sind en detail von *Elz* [42] untersucht worden an der Rattenschwanzarterie. Außerdem wurde von *Höltje* und *Jendretzki* [53] ein Modell für die Ligandenbindung an den 5-HT_{2A} Rezeptor erarbeitet. Von *Elz* wurde gezeigt, dass – unter Beibehaltung der C₂-Kette - der 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidinrest (Tabelle 3.10) die optimale Passform haben muss für die Rezeptorbindung. Reduktion der Carbonylgruppe oder ein verändertes Substitutionsmuster am Phenyrling führen zu einem Verlust an antagonistischer Potenz.

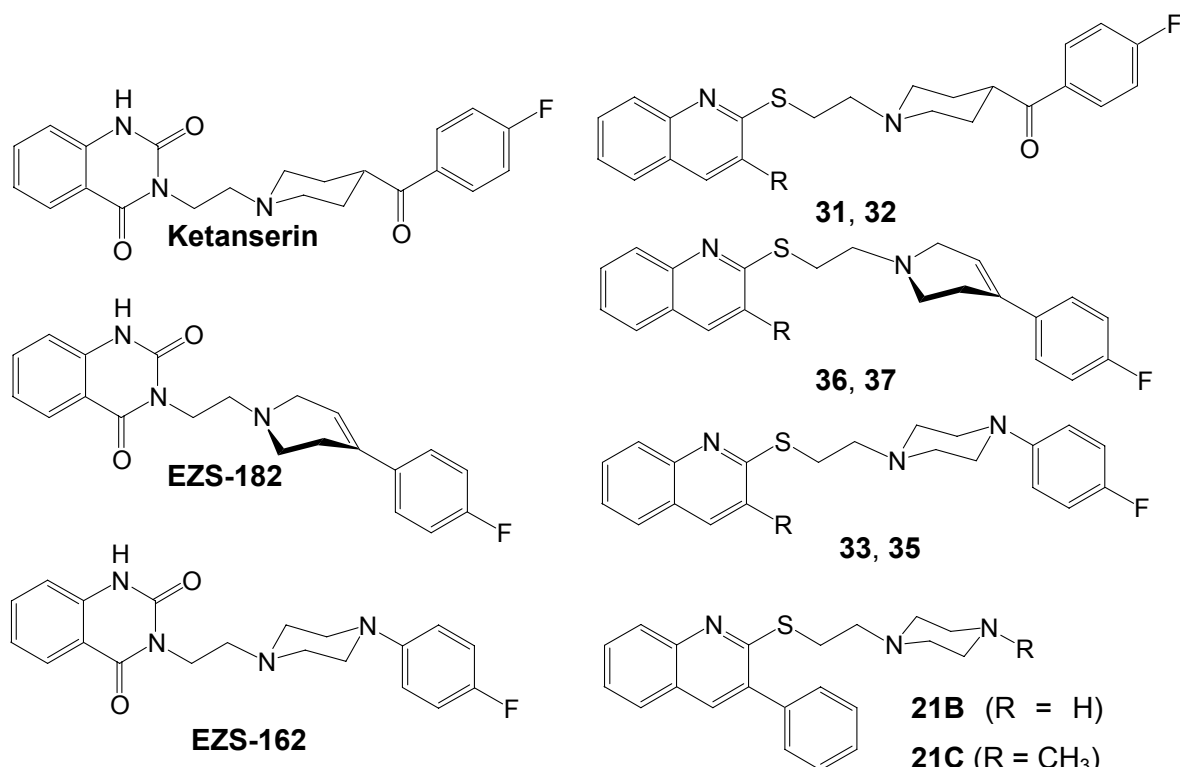


Abbildung 3.9 Ketanserin-verwandte Strukturen und **31, 32, 33, 35 - 37**

Bei Verlängerung der C₂-Kette um 1 Kohlenstoffatom und Austausch des 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidinrestes gegen 4-(4-Fluorphenyl)piperazin wird das 4-F-Pelanserin erhalten (pA₂-Wert = 9.74, ohne Abb.). Das Pelanserinanaloge, welches 4-(4-Fluorphenyl)-

1,2,3,6-tetrahydropyridin enthält (ohne Abb.), ist mit einem pA_2 von 10.12 ± 0.02 [42] ein ausserordentlich potenter achiraler Antagonist. Unter den Variationen am 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindion ist der Wegfall der 1-*N*-H Einheit (resultierend in einem Phthalimidderivat) erwähnenswert – dies führt zu einem Abfall des pA_2 Wertes von 3 log-Einheiten. Das Chinazolindion lässt sich bioisoster unter anderem durch 2,4(1*H*,3*H*)-Thieno[2,3-*d*]pyrimidindion ersetzen [43].

Tabelle 3.10 Antagonistische Aktivität von **31, 32, 33, 35, 36, 37**

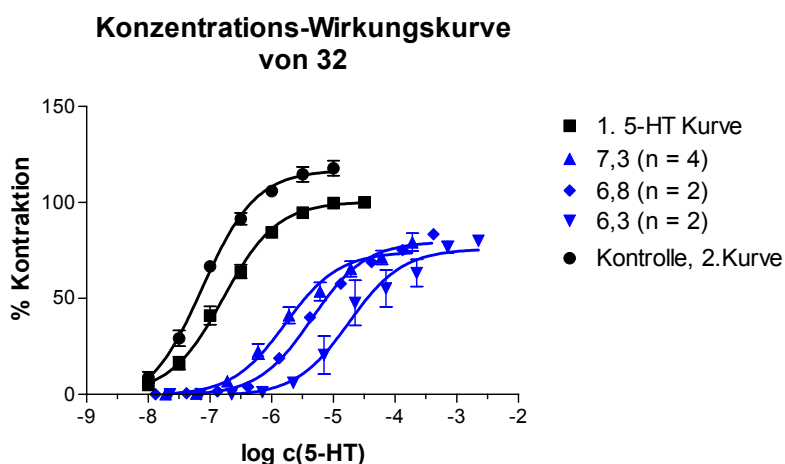
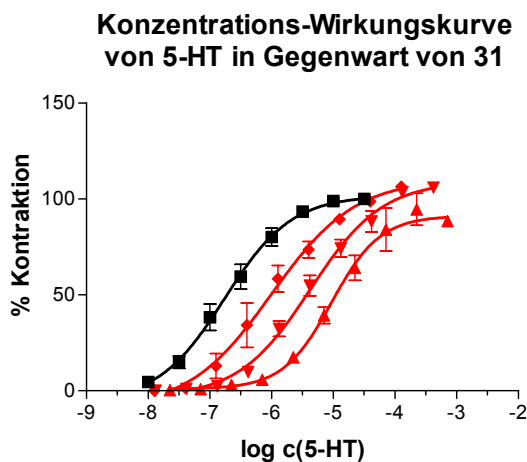
Substanz	$pA_2 \pm SEM$	<i>n</i>	Kontraktion $\pm SEM$, relativ zu 1. Kurve in %	Kontraktion $\pm SEM$ der Kontrollen, 2. Kurve
Ketanserin	9.55 ± 0.03 [42]	-	-	-
EZS-162	7.16 ± 0.10 [42]	-	-	-
EZS-182	7.34 ± 0.08 [42]	-	-	-
31 (R = H)	9.13 ± 0.06	7	101 ± 3	112 ± 4 (7)
32 (R = Phenyl)	8.30 ± 0.07	8	81 ± 2	114 ± 4 (8)
33 (R = H)	8.14 ± 0.03	6	107 ± 5	108 ± 5 (8)
35 (R = Phenyl)	6.83 ± 0.05	8	112 ± 5	109 ± 3 (8)
36 (R = H)	7.78 ± 0.04	5 (1)	105 ± 11	99 ± 3 (6)
37 (R = Phenyl)	6.52 ± 0.06	7	102 ± 3	104 ± 4 (8)
21B	6.90 ± 0.05	5 (1)	83 ± 4	111 ± 5 (8)
21C	7.01 ± 0.09	9	107 ± 4	107 ± 3 (10)

Schließlich steigt mit der Größe des Substituenten in 2-Position die Affinität zum Rezeptor. Innerhalb dieser Reihe stört generell eine weitere Substitution mit dem Phenylrest und führt zu einem Aktivitätsverlust um den Faktor 7 - 18. Das ist bemerkenswert, weil dies die Schlussfolgerung zulässt, dass das **ICI 169369** und **Ketanserin** unterschiedlich binden. Nach den gängigen Rezeptormodellen [63, 64, 112] kann man vermuten, dass die aliphatische Aminbindungsstelle der Antagonisten identisch ist und sich die Bindungsareale einerseits für tricyclische Antagonisten und „andere 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten“ und

andererseits für das Chinazolindion des Ketanserins gegenüberliegen. Durch Substitution des **ICI 169.369** mit potenten Partialstrukturen der Ketanserin-verwandten Substanzen wird nun das 3-Phenylchinolin in die Position des 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindions gebracht. In dieser Position wirkt sich der Phenylring deswegen nachteilig aus im Gegensatz zu der ursprünglichen Position, in der ein Weglassen des Phenylrings bzw. der Ersatz gegen eine Methylgruppe zu einem Abfall der antagonistischen Stärke führt. Bekanntermaßen soll eine Phenylsubstitution im Bereich des 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindions jedoch noch toleriert werden, deswegen ist der Abfall des Antagonismus nicht noch stärker.

Innerhalb dieser Gruppe ragen die Substanz **32** und **21B** heraus, die eine signifikante Depression der Kontraktion verursachen (siehe Tabelle 3.10 und **Abbildung 3.10**). Dies wird bei **32** auf langsame Dissoziation des Antagonisten-Rezeptor Komplexes zurückgeführt. Bei **32** handelt es sich um eine lipophile Substanz, so dass deswegen die Dissoziation von der Biophase sehr langsam sein könnte. Zwischen **21B + C** ist der Unterschied bezüglich der Depression schlecht zu erklären.

Der Vergleich von **31**, **32**, **33** und **35 – 37** mit den Ketanserinderivaten fällt nicht ganz



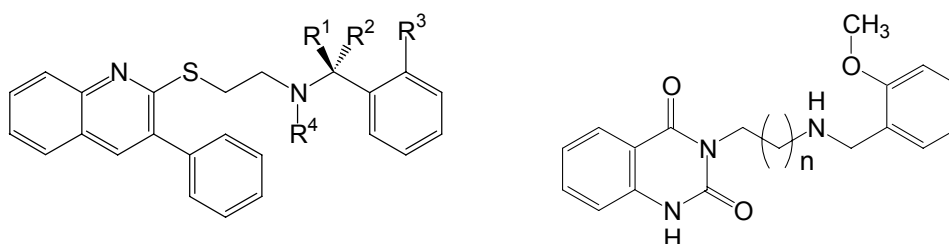
schlüssig aus: Vergleicht man sie mit den Derivaten mit C₂-Kette, sind die Abstände der Heterozyklen und dem Piperidin nicht gleich sind durch den Einschub des Schwefels. Möglicherweise können aufgrund der längeren Kette und andere Faltung das Chinolin bzw. das 3-Phenylchinolin in die gleiche Position wie das 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindion gelangen. Dabei wäre es plausibel, wenn das N1 (der Chinoline) die gleiche Position wie die C4 Carbonylgruppe einnimmt, da beide Gruppen als Wasserstoffbrückenakzeptoren fungieren können.

Abbildung 3.10 Konzentrations-Wirkungskurven von 5-HT in Gegenwart von **31/32**

Der Austausch des 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindions gegen ein unsubstituiertes Chinolin bei **31** führt zu einer Verbindung mit einem pA_2 -Wert von über 9. Diese Verbindung ist aber schwächer wirksam als Ketanserin. Bei den Chinolinderivaten **33** und **36** kommt es dagegen zu einer Erhöhung der Wirkstärke im Vergleich zu **EZS-182** und **162**, und zu einem Abfall der Wirkstärke bei Phenylsubstitution.

Vergleicht man **31**, **32**, **33** und **35** – **37** mit Homoketanserin, 4-F-Pelanserin und dem entsprechenden 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinderivat, weil die Kettenlängen in diesem Fall gleich sind, resultiert gegenüber Homoketanserin eine Zunahme des Antagonismus bei **31**, in allen anderen Fällen aber ein deutlicher Wirkverlust.

3.6.1.7 Benzylierte Amine

Abbildung 3.11 **22/27B** und **39B + C**

n = 1: **RH-169**, $pK_p = 6.48 \pm 0.06$
 n = 2: **RH-312**; $pA_2 = 4.93 \pm 0.07$ [50]

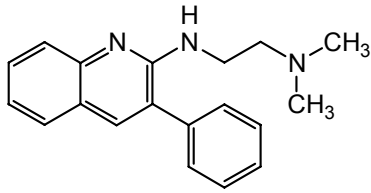
Tabelle 3.11 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus von **22/27B** und **39B + C**

Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	$pA_2 \pm SEM$	n
(<i>R</i>)- 27B	H	CH ₃	H	H	< 5.00	6
(<i>S</i>)- 22B	CH ₃	H	H	H	6.12 ± 0.06	6
39B	H	H	OCH ₃	H	6.83 ± 0.05	5
39C	H	H	OCH ₃	CH ₃	6.79 ± 0.13	6

Ein Benzylrest wirkt sich als Substituent am Stickstoff negativ auf die antagonistische Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor aus, erkennbar an einer Abnahme des pA_2 -Wertes um 2 logarithmische Einheiten. Die Substanzen wirken aber weiterhin rein antagonistisch (keine Depression) bei Testkonzentrationen von $10^{-5.5} - 10^{-6}$ mol/L. Völlig unwirksam ist (*R*)-**27B**, welches selbst bei einer Testkonzentration von 10 µmol/L nicht zu einer messbaren Rechtsverschiebung der 1. Kurve von 5-HT führt und darauf nicht weiter getestet wird. Die Daten lassen darauf schließen, dass in dieser Position eine (*S*)-konfigurierte Substanz das Eutomer wäre. Eudismische Quotienten lassen sich nicht genau berechnen und wären nicht aussagekräftig aufgrund der zu vermutenden Verunreinigung der Enantiomere untereinander, jedenfalls anhand der gemessenen spezifischen Drehung. In dieser Serie scheint dann auch eine Methylierung am Stickstoff unwesentlich zu sein und führt zu keiner deutlichen Erhöhung des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus (**39B** zu **39C**). Die Ergebnisse überraschen etwas, wenn man (*S*)-**22B**, (*R*)-**27B**, **39B + C** mit den von Heim bearbeiteten Substanzen vergleicht. Geht man davon aus, dass die Substanzen an einem ähnlichem Areal des Rezeptors binden – weil die Benzylsubstituenten identisch sind, ebenso wie die bevorzugte Konfiguration der Enantiomere –, dann ist die Affinität zum Rezeptor noch überraschend hoch (**39B** vs **RH-312**). Ob der Phenylsubstituent stört oder nicht, lässt sich nicht beurteilen.

3.6.1.8 Amidin-haltige Strukturen

Die Substanz **24** weist einen $pA_2 = 7.58 \pm 0.06$ ($n = 6$) auf. Das ist um den Faktor 17 schlechter als der eigene Testwert von **ICI 169.369**.



Dieser Abfall dokumentiert damit sowohl den Verlust der konformativen Flexibilität durch den Ersatz des Schwefels durch den Stickstoff als auch eine möglicherweise schlechtere Penetration zum Rezeptor.

Abbildung 3.12
Substanz **24**

3.6.1.9 Sonstige

Die Substanz **FUB 101**, welche ein um zwei seiner Aromaten abgespecktes **ICI 169.369** darstellt, wird einmal in einer Testkonzentration von $10^{-4.5}$ mol/L angetestet und ergibt einen pK_B von etwa 4.9.

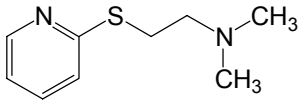
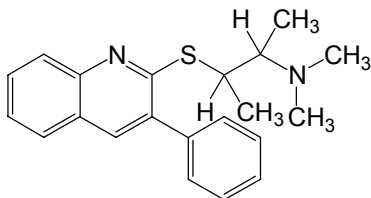


Abbildung 3.13
FUB-101

Darauf wird von weiterer Testung abgesehen aufgrund mangelnder Potenz der Substanz. Das Ergebnis kann nicht weiter überraschen, gibt es doch keinen 5-HT_{2A}-Antagonisten ähnlicher karger Struktur, mit nur einem aromatischen Ring und einem basischen Stickstoff im Abstand von 3 Atomen ohne irgendeine weitere Funktionalität, die die Rezeptorbindung ermöglicht. Geht man davon aus, dass das **ICI** ähnlich den atypischen Neuroleptika bindet und vergleicht man es mit dem **R-96544** (Abbildung 1.16), fehlen genau die beiden aromatischen Ringsysteme, die für eine hochaffine Rezeptorbindung notwendig sind.

3.6.1.10 In 1 und 2-Position methylierte Derivate

Das erythro-konfigurierte Racemat ((1*R*,2*R*)-**10** und sein Enantiomer) zeigt einen pA_2 von 8.94 ± 0.07 ($n = 8$).



Offensichtlich kann der Affinitätsverlust durch Substitution in 2-Position durch die Affinitätserhöhung durch Substitution in 1-Position ausgeglichen bzw. leicht überkompensiert werden.

Abbildung 3.14
Substanz **10**

3.6.2 Schweinekoronararterie

Die pA_2 -Werte einiger interessanter Substanzen werden exemplarisch an einem Organ des Schweins getestet, weil an 5-HT_{2A}-Rezeptoren des Schweins gefundene Affinitäten denen des Menschen ähnlicher sein sollten [197, 198] aufgrund der größeren Ähnlichkeit der Aminosäuresequenz. Weiterhin geht es um die Untersuchung der Vergleichbarkeit der Werte von Ratte und Schwein untersucht.

Die Koronararterie des Schweins ist aufgrund seiner Größe angenehm zu präparieren und das Schweineherz billig zu beziehen. Sowohl der absteigende Ast der linken Koronararterie als auch der umlaufende Teil (Ramus circumflexus) liefern identische Werte. Schild-Plots von Referenzantagonisten (gegen 5-HT) sind nicht veröffentlicht.

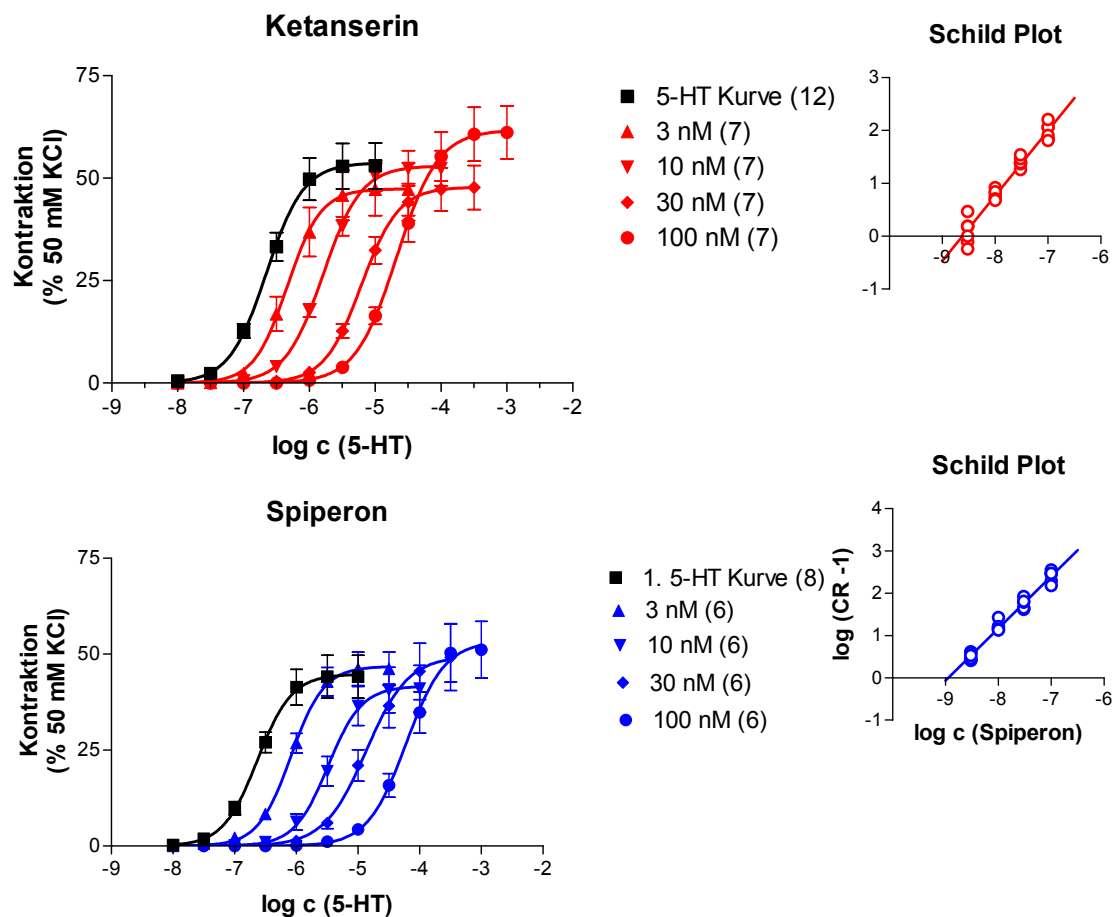


Abbildung 3.15 Konzentrations-Wirkungskurven für 5-HT in Gegenwart von 5-HT_{2A}-Referenzantagonisten mit Schild-Plots

Der Schild-Plot für **Ketanserin** an der Koronararterie liefert einen pA_2 -Wert von 8.82 ± 0.04 , $m = 1.23 \pm 0.05$ ($n = 28$), für **Spiperon** von 9.22 ± 0.04 , $m = 1.23 \pm 0.04$ ($n = 24$). Diese Steigungen sind signifikant von 1 verschieden und deuten auf ein nicht-kompetitives Verhalten hin, auf die Beteiligung anderer Rezeptoren oder auf Diffusionsprobleme zum Rezeptor [199].

Wichtig ist auch in diesem Modell die Entfernung des Endothels, weil 5-HT aufgrund endothelial vorkommender 5-HT_{2B}-Rezeptoren zu einer Relaxation des Organs führen würde (via Freisetzung von NO). Die Kontrolle, ob das Endothel entfernt worden ist, ist alternativ zu Bradykinin mit Substanz P erfolgreich durchgeführt worden.

Die pEC₅₀-Werte der Kontrollen von 5-HT betragen 6.75 ± 0.02 (10), die durchschnittliche Kontraktion 77 ± 3 % derjenigen, die durch KCl hervorgerufen worden ist. Die Spannweite reicht von 6.6 – 6.8 in Abhängigkeit der Güte der Präparation. Diese Schwankung ist deutlich geringer als bei der Rattenschwanzarterie (7.3 – 6.5). Es werden pA₂-Werte erhalten, die im Vergleich zu den pA₂-Werten, die an der Ratten-schwanzarterie erhalten werden, um ca. 0.7 logarithmischen Einheiten verschoben sind. Dieser Unterschied in den pA₂-Werten wird auch für den Referenzantagonisten **Ketanserin** gefunden. Bei (*R*)- und (*S*)-**7C** bleibt der eudismische Quotient gleich im Rahmen des 95 % Konfidenzintervalls (11 bis 4 zu 1 (Schwein) gegenüber 8 bis 3 zu 1 (Ratte)), bei (*R*)-**29B** und (*S*)-**30B** unterscheidet er sich (KI: 27 bis 15 zu 1, gegenüber 42 bis 26 zu 1 (Ratte)). Es wird beobachtet, dass die Werte anscheinend stark von der Testkonzentration des Antagonisten abhängen (Pipettier- bzw. Dosierfehler werden als unbedeutend erachtet).

Tabelle 3.12 Testwerte an der Schweinekoronararterie und Vergleich mit der Rattenschwanzarterie

Substanz	pA ₂ (PCA)	N	EV [#]	5-HT		n
				% Kontraktion	pA ₂ (RTA)	
ICI 170.809 (9C)	9.07 ± 0.11	7		52 ± 5	10.04 ± 0.06 [41]	-
(<i>R</i>)- 7C	9.02 ± 0.09	8 (2)	$\frac{7}{1}$	75 ± 6	9.65 ± 0.08	12
(<i>S</i>)- 7C	8.18 ± 0.02	8		68 ± 7	8.93 ± 0.05	9
(<i>R</i>)- 29B	7.60 ± 0.05	6	$\frac{20}{1}$	79 ± 2	8.18 ± 0.04	6
(<i>S</i>)- 30B	6.30 ± 0.04	6		60 ± 6	6.66 ± 0.04	6

Enantiomerenverhältnis

Die Abhängigkeit der pA₂-Werte von der Testkonzentration ist erkennbar an der deutlich höheren Standardabweichung von **ICI 170.809 (9C)** als bei den anderen Substanzen und an zwei Ausreißern bei 10 Werten von (*R*)-**7C**.

(*R*)-**7C** und **ICI 170.809 (9C)** werden bei verschiedenen Konzentrationen gemessen ($10^{-7.5}$ – $10^{-8.5}$) und es werden bei Erniedrigung der Testkonzentration deutlich (0.3 – 0.5 logarithmische Einheiten) niedrigere Werte gefunden. Dies passt zu dem Schild-Plot von

Ketanserin, bei dem es bei niedrigen Testkonzentrationen zu einer größeren Streuung mit niedrigeren pA_2 -Werten und demzufolge einer Steigung > 1 kommt.

4 KAPILLARELEKTROPHORESE

4.1 Theoretische Grundlagen [200]

Die Kapillarelektrophorese (CE) hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem häufig angewendeten analytischen Verfahren entwickelt zur Feststellung der (Enantiomeren-) Reinheit chemischer Substanzen [201]. Die Methode beruht auf der Migration geladener Substanzen in einem elektrischen Hochspannungsfeld. Es gibt mehrere Variationen der CE (e.g. Kapillarelektrokinetische Chromatographie, Kapillargelelektrophorese); hier wird die Kapillarzonenelektrophorese (CZE) benutzt.

Die beobachtete elektrophoretische Mobilität (μ_o , o = *engl.* observed) setzt sich aus zwei Komponenten zusammen:

$$\mu_o = \mu_e + \mu_{\text{EOF}} \text{ [cm}^2\text{/Vs]}$$

μ_e ist die elektrophoretische Beweglichkeit der Teilchen, die sich aufgrund der elektrostatischen Anziehungskraft ergibt durch die Spannung, die an den Elektroden anliegt, und der Ladung des Analyten. Diese Kraft beschleunigt die Ionen, bis sie gleich der entgegengesetzt wirkenden Reibungskraft ist. Dieser Gleichgewichtszustand wird praktisch sofort nach Anlegen der Spannung erreicht.

μ_{EOF} ist die Beweglichkeit (*engl.*: electroosmotic flow) der Teilchen. Diese ergibt sich aus der elektrischen Aufladung der Kapillarinnenoberfläche und der Anziehung entgegengesetzt geladener Ionen aus der Lösung. Die Kapillarinnenoberfläche besteht aus *fused silica*, dessen Silanolgruppen bei pH > 2 teilweise deprotoniert vorliegen und so positiv geladene Gegenionen anziehen können:

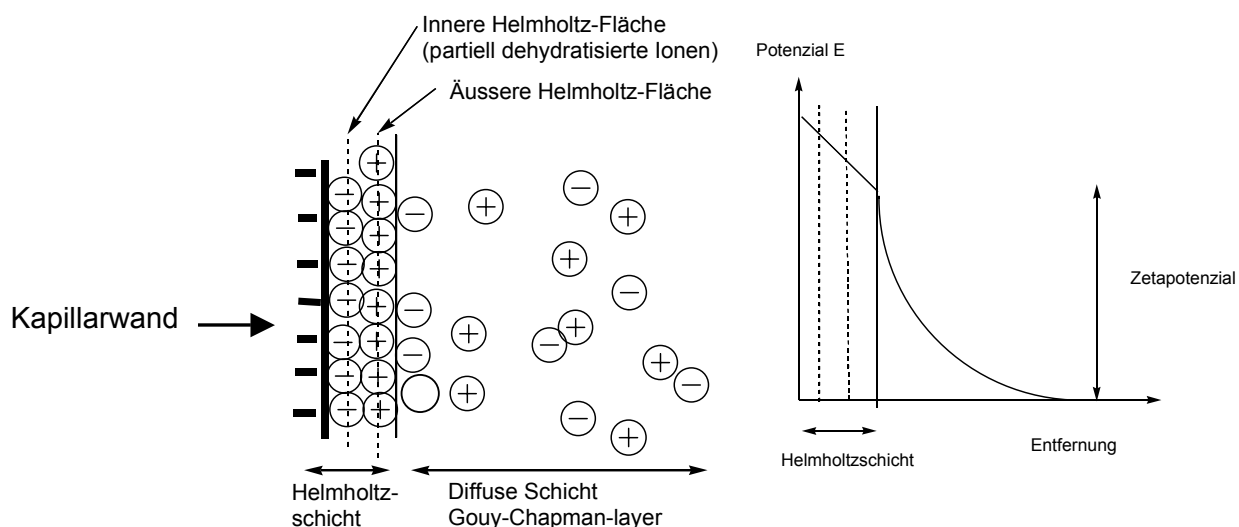


Abbildung 4.1 Modell der *Helmholtz*chen Doppelschicht und Potenzialdifferenzen [202]

Der Potenzialabfall innerhalb der rigiden Doppelschicht erfolgt linear, der in der diffusen Schicht exponentiell. Aufgrund der Beweglichkeit der diffusen Schicht findet der EOF statt. Die Differenz der äusseren *Helmholtz*-Schicht und dem Lösungsinernen wird als Zetapotenzial bezeichnet, somit ist der EOF proportional dem Zetapotenzial. Der EOF betrifft geladene und ungeladene Bestandteile der Lösung gleichermaßen und trägt deswegen nicht zur Trennung bei, jedoch ist er als Resultat der Kraft, die für die Migration verantwortlich ist, verantwortlich für die Ausbildung eines stempelförmigen Flussprofils des zu trennenden Analyten. Dieses Strömungsprofil erlaubt eine wesentlich schärfere Trennung als dasjenige, mehr gedehnte Profil, welches sich aufgrund von Druckdifferenzen ergibt.

Der Geräteaufbau ist schematisch dargestellt in **Abbildung 4.2**.

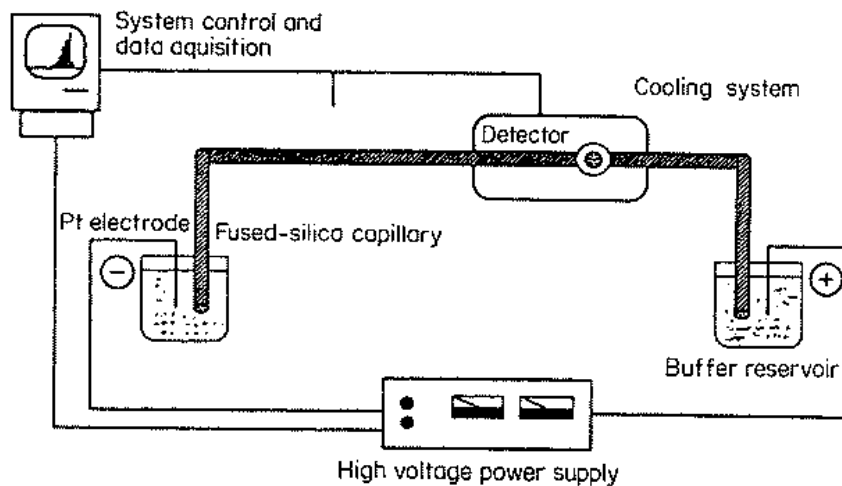


Abbildung 4.2 Schematischer Aufbau einer Kapillarelektrophoreseapparatur

Die anliegende Spannung kann bis 30000 V betragen (hier: 20000 V). Der begrenzende Faktor ist die sich entwickelnde Wärme, die, wenn sie nicht mehr in ausreichendem Maße abgeführt werden kann, beispielsweise über die Viskosität Einfluss nimmt auf die Trennschärfe (durch dann mögliche erhöhte Brownsche Molekularbewegung und Veränderung des Strömungsprofils). Der Kapillardurchmesser beträgt hier 50 μm . Geringe Kapillardurchmesser sind vorteilhaft für den Wärmeabtransport, erlauben das gewünschte hohe elektrische Feld und eine nur geringe Substanzmenge für die Analyse. Die Kapillarlänge geht im Gegensatz zu anderen chromatographischen Trennmethode nicht in die Zahl der theoretischen Trennböden ein und ist damit für die Trennschärfe nicht so ausschlaggebend. Allerdings muss die Wärme abgeführt werden können, so dass eine gewisse Mindestlänge erforderlich ist. Als Detektionssystem wird hier ein on-column UV-VIS Spektrometer bei einer Wellenlänge $\lambda = 210 \text{ nm}$ verwendet.

Die Trennung findet in dem **B(ack)G(round)E(lectrolyte)** statt, über den sich das Trennergebnis vielfältig beeinflussen lässt: Faktoren wie der Trennpuffer, Ionenstärke des

BGE und Additive wie hier beispielsweise Harnstoff [203-205] verändern die Viskosität, Konduktivität, die Migrationszeit, die Auflösung und die erforderliche bzw. tolerierbare Spannung.

4.2 Trennung der Enantiomere

Es ist wie bei chromatographischen Verfahren nicht möglich, Enantiomere unter achiralen Bedingungen zu trennen, sondern nur durch die Herstellung einer chiralen Umgebung. In der CE wird das hauptsächlich durch Zusatz von Cyclodextrinen (CD) [206] erreicht, es sind aber auch beispielsweise Trennverfahren durch Kronenether [207] und makrocyclische Antibiotika [208] beschrieben.

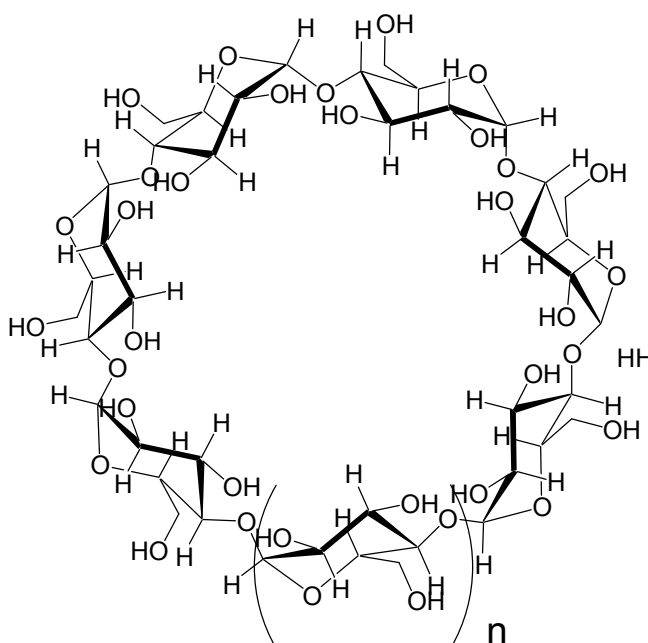


Abbildung 4.3 Struktur von α - ($n = 0$), β - ($n = 1$) und γ - ($n = 2$) Cyclodextrin

Cyclodextrine wurden erstmals von *Villiers* 1891 beschrieben, von *Schardinger* und von *Freudenberg* und *Jacobi* 1936 in ihrer ringförmigen Struktur aufgeklärt. Die Form der Cyclodextrine ist leicht konisch. Es bildet sich ein Wirt (CD) – Gast (Chiraler Analyt) Komplex durch An- oder Einlagerung von der größeren offenen konischen Seite her [209]. Das Innere der Cyclodextrine ist eher hydrophob und die Aussenseite durch die 2-, 3-, und 6-Hydroxylgruppen hydrophil, was Wasserlöslichkeit der Cyclodextrine bedingt. Den 2- und 3-Hydroxylgruppen kommt dabei eine entscheidende Bedeutung bei, weil sie Wasserstoffbrücken zum Analyten ausbilden können, zum anderen wird bei deren Substitution die symmetrisch konische Form verzerrt, so dass die chirale Selektivität erhöht wird.

Nach dem einfachsten theoretischen Modell – dem Mobilitätsunterschiedsmodell [210, 211] – findet eine Trennung von Enantiomeren statt aufgrund unterschiedlicher Komplexbildungskonstanten mit dem CD, das heißt, die Mobilitäten der diastereomeren

Komplexe müssen theoretisch nicht unterschiedlich sein, sondern nur verschieden von denen der unkomplexierten Enantiomere.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Allgemeine Trennbedingungen

Zur Trennung werden die Substanzen nach dem laborinternen Standard mit α -, β -, γ -CD, Methyl-, 2,6-Di-O-Methyl- und 2,3,6-Tri-O-Methyl- β -CD sowie (2-Hydroxypropyl)- α -, β -, und γ -CD gescreent auf Trennbarkeit. Die Enantiomere eines Paares werden zu einem Racemat gemischt und ein Enantiomer mit dem Racemat gespikkt, um eine Zuordnung der Enantiomere zu ermöglichen aufgrund der Reihenfolge der Migration.

Spikingversuche werden nicht durchgeführt, um Verunreinigungen durch das jeweils andere Enantiomer zu bestimmen. Die Nachweisgrenze von Verunreinigungen beträgt 0.1 %. Deswegen kann in denjenigen Fällen, in denen keine Verunreinigung detektiert wird, ein ee = 99.8 % postuliert werden [212]. Die prozentual geringste Verunreinigung wird bei den Sulfanen im Elektropherogramm von (*R*)-**7B** detektiert mit ca. 0.6 %, bei den Ethern im Elektropherogramm von (*S*)-**30C** mit 0.7 %.

In den meisten Fällen kann problemlos eine Basislinientrennung erreicht werden ($R_S \geq 1.3$, berechnet nach: $R_S = 2(t_2 - t_1)/(w_1 + w_2)$) durch 30 mmol/L 2,3,6-Tri-O-methyl- β -CD (Ausnahme **16/17A**) bei pH = 2.5 (125 mmol/L Phosphatpuffer) und 30 °C (Ausnahme: **6B**) unter Zusatz von 5 mol/L Harnstoff. Ist dies nicht möglich, muss die Trennmethode optimiert werden. Einen Leitfaden dazu gibt [213]. Es sind aber nur geringe Variationen des pH-Wertes (Absenkung auf 2.0) und der Temperatur (Absenkung auf 20 °C) notwendig, um in den Fällen eine noch akzeptable Trennung zu erreichen ($R_S=1.26$ für **16/17A**, $R_S=1.00$ für **6B**). **14/15B + C** sowie **22/27B** können nicht getrennt werden, auch nicht durch die ebenfalls getesteten 2-Carboxyethyl- β -CD, 2-Carboxymethyl- β -CD, 6-O- α -Maltosyl- β -CD und 2-Hydroxyethyl- β -CD. Für **23/25A + C** werden zusätzlich 6-O- α -Diglucosyl- β -CD, Heptakis-2,3,6-tri-O-methyl-6-O-sulfato- β -CD, Heptakis-2,3,6-tri-O-octyl- α -CD, Succinyl- β -CD und Succinyl- γ -CD für die Trennung ausprobiert und führen zu keinem Ergebnis. Auch durch eine chirale HPLC-Methode kann keine Auftrennung für **14/15B + C** erreicht werden. Ebenfalls kann für **22/27B** mit den vorhandenen Cyclodextrinen keine Trennung erreicht werden. Die Migrationszeiten liegen zwischen 40 – 70 Minuten.

4.3.2 In 1-Position alkylierte Sulfane

Exemplarisch für die Reihe **6** und **7** sind die Elektropherogramme (*R*)- und (*S*)-**7C** abgebildet: Verunreinigungen werden gefunden bei (*S*)-**6B + C** (2.25 %, ee = 95.5 % und 1.1 %, ee = 97.8 % respektive) und (*R*)-**7B** (0.6 %, ee = 98.8 %). Bei den anderen Enantiomeren

dieser Reihen sind keine Verunreinigungen detektierbar. Die Migrationszeiten sind $t(S) < t(R)$ (bei den Messungen der einzelnen Enantiomere ist die Migrationszeit von (*R*)-**7C** deutlich kürzer als im Elektropherogramm des Racemats und unterschreitet dadurch die Migrationszeit von (*S*)-**7C**!)

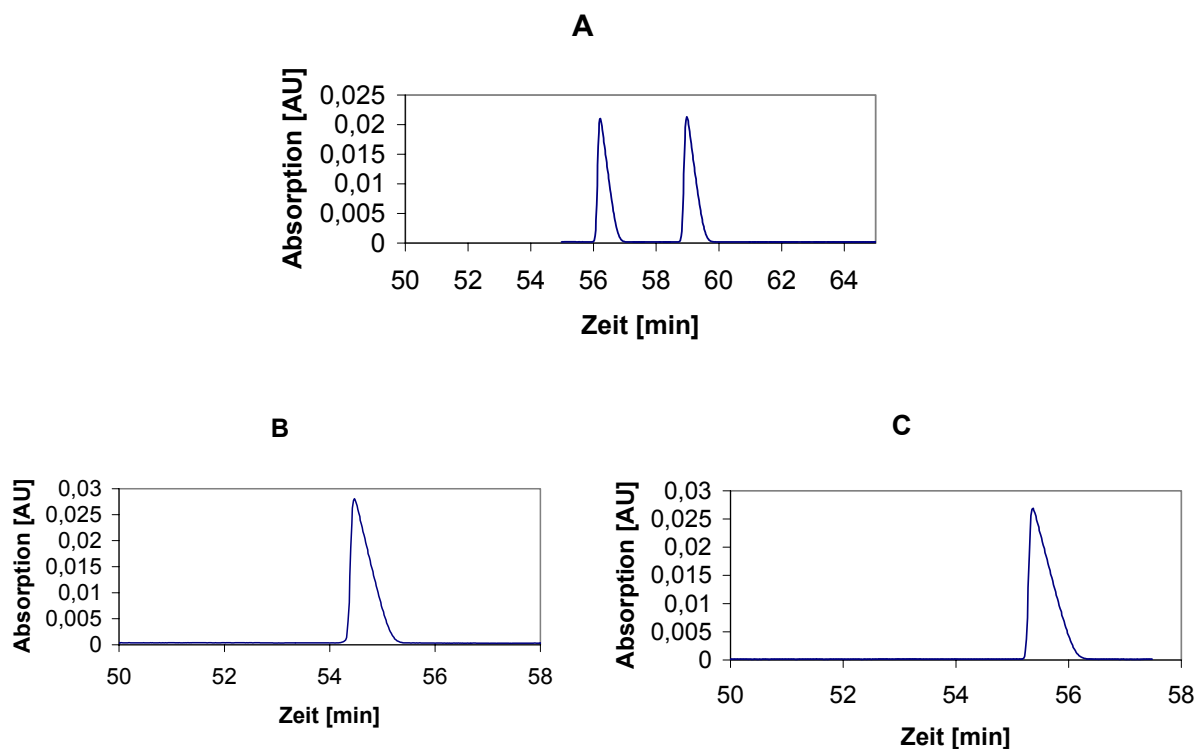


Abbildung 4.4 Elektropherogramme des Racemats (A) und der Enantiomere von **7C** ((*R*)-**7C**: B, (*S*)-**7C**: C)

4.3.3 In 2-Position verzweigte Sulfane

Die Substanzen lassen sich gemäss den in 4.3.1 dargestellten Bedingungen trennen, die Migrationszeiten sind hier wie bei den in 1-Position alkylierten $t(S) < t(R)$. Die Elektropherogramme von (*R*)- und (*S*)-**5B** (**Abbildung 4.5**) ergeben Enantiomerenüberschüsse von $ee = 98.4\%$ und 96.3% . Durch die auf Seite dargestellte Synthese wird also eine höhere Enantiomerenreinheit erreicht als durch Racematspaltung von 1-Amino-propan-2-thiol nach *Piper* und *Johnston*. Die höhere Reinheit des (*R*)-Enantiomers findet sich auch in der spezifischen Drehung wieder: $+54.4^\circ$ vs. -53.6° . Es wird nur das sekundäre Amin vermessen. Weil es bei der Methylierung bzw. Demethylierung nicht zu einer Racemisierung kommen dürfte, werden für die tertiären Amine ähnlich hohe Reinheiten postuliert. Auch bei dem tertiären Amin **5C** zeigt das (*R*)-konfigurierte mit $+52.8^\circ$ vs. -52.1° eine höhere spezifische Drehung. In den Elektropherogrammen von (*S*)-**16C** und (*R*)-**17C** wird jeweils keine Verunreinigung durch das andere Enantiomer gesehen. Dies ist der Beweis für den ausschließlich stattfindenden S_N2 -Mechanismus bei der Substitution des

Methansulfonyloxysubstituenten durch das Thiolat zu **16/17A**, wenn ein Nachbargruppeneffekt nicht möglich ist.

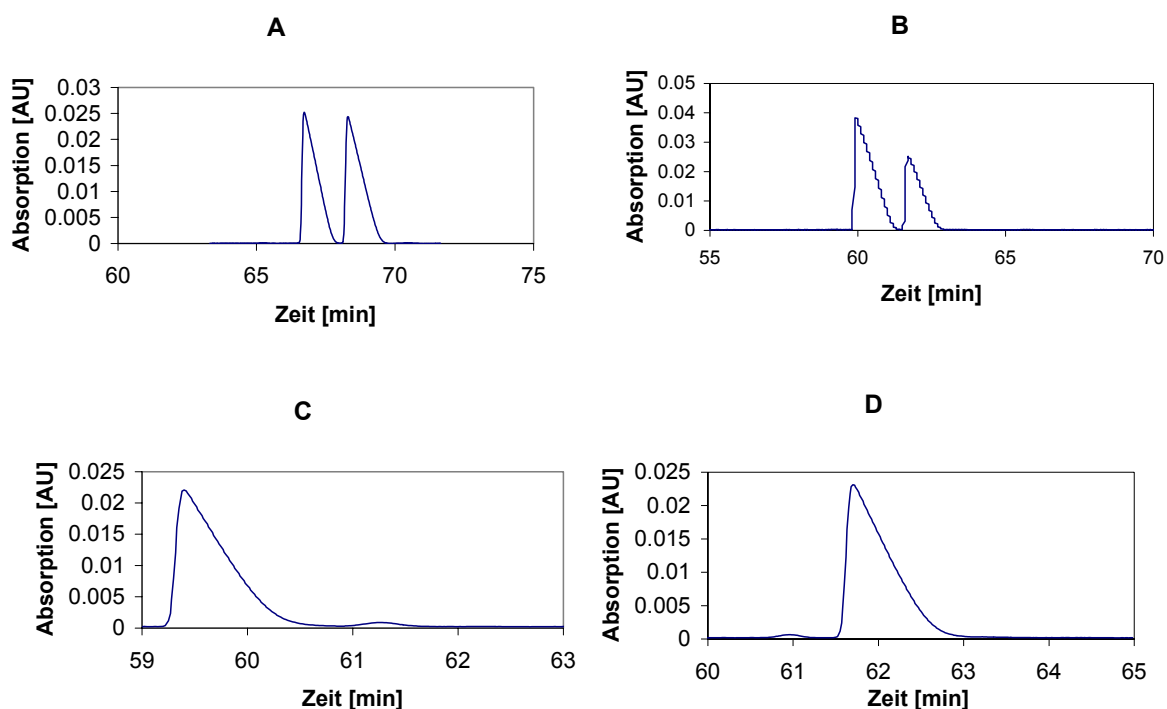


Abbildung 4.5 Elektropherogramme des Racemats (A), des Racemats mit (*S*)-**5B** gespikkt und der Enantiomere von **5B** ((*S*)-**5B**: C (*R*)-**5B**: D)

4.3.4 In 2-Position alkylierte Ether

Für die Substanzreihe (*R*)-**29**/*(S)*-**30** wird anhand des primären und tertiären Amins ein ee > 99 % gefunden, da in den Elektropherogrammen keine Verunreinigung durch das Distomer sichtbar ist. Für (*S*)-**30** wird ein ee = 98.6 % für das primäre Amin gefunden, im Elektropherogramm des tertiären ist keine Verunreinigung durch das Eutomer sichtbar. Für die sekundären Amine werden deswegen ähnlich hohe Reinheiten postuliert. Hier sind die Migrationsreihenfolgen umgedreht ($t(R) < t(S)$) im Vergleich zu den Sulfanen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5-HT_{2A}-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Schizophrenie beispielsweise und sind auch an der Blutgerinnung beteiligt. Auch werden Substanzen, die partiell agonistisch wirken, in missbräuchlicher Absicht eingenommen (e.g. LSD). Es existiert eine größere Anzahl von potenten Antagonisten, die zum Teil erst in den letzten Jahren während des Entstehens dieser Arbeit synthetisiert und publiziert worden sind. Es sind bisher jedoch nur wenige chirale kompetitive Antagonisten bekannt, deren Enantiomere stark (> 2 logarithmische Einheiten) durch den Rezeptor selektiert werden.

Von den Patentsubstanzen **ICI 169.369** und **ICI 170.809** sind chirale Alkylderivate, n-Alkylderivate, Ketanserin-verwandte Substanzen und Benzyllderivate hergestellt worden. Sämtliche Substanzen sind an der Rattenschwanzarterie und einige ausgewählte (**ICI 170.809**, (*R*)- und (*S*)-**7C** und (*R*)-**29B** und (*S*)-**30B**) im Vergleich an der Schweinekronararterie getestet worden.

Die Synthese der Substanzen erfolgte zum großen Teil orientierend am Patent (Alkylderivate) oder es konnte auf andere literaturbekannte Synthesen zurückgegriffen werden. Die Synthese chiraler Derivate ist in beiden Positionen von Umlagerungsreaktionen als Nebenreaktionen begleitet und dadurch gefährdet. Der Umfang an dargestellten chiralen Strukturen ist begrenzt durch die Verfügbarkeit geeigneter chiraler Synthesebausteine.

Es konnte demonstriert werden, dass Kettenverlängerung zu einer Abnahme der antagonistischen Aktivität führt (pA_2 **ICI 169.369** $>$ **4C** \approx **8C** $>$ **12C**). Ferner wurde demonstriert, dass in der Regel mit zunehmendem Methylierungsgrad die antagonistische Potenz zunimmt.

In der - aufgrund der Nomenklatur so bezeichneten – 1-Position sind chirale Methyl- (**7**) und Ethyllderivate (**6**) hergestellt worden, deren Enantiomerenreinheit per CE überprüft werden konnte und deren gemessene spezifische Drehung gut übereinstimmend war. In drei der Elektropherogramme wurden Verunreinigungen gefunden (maximal 2.25 % bei (*S*)-**6B**), in den meisten Fällen war keine Verunreinigung durch das andere Enantiomer sichtbar, deswegen kann für diese Substanzen $ee = 99.8$ % postuliert werden. Die (*R*)-konfigurierten Enantiomere wurden als die Eutomere identifiziert, es existieren aber Ausnahmen ((*S*)-**14**/*(R)*-**15**). Der gefundene maximale eudismische Quotient bewegt sich mit 6 zu 1 in einem niedrigen Rahmen und bestätigt die relativ geringen in der Literatur bisher bekannten eudismischen Quotienten für 5-HT_{2A} – Antagonisten, die an einem ähnlichem Rezeptorareal binden. Es lässt sich also die Behauptung aufstellen, dass die Stereoselektivität des Rezeptors in diesem Areal sehr gering ist. Erklärbar ist dieses möglicherweise durch einen begrenzten Hohlraum im Rezeptorprotein, der Substituenten bis zur Methylgröße toleriert. Durch Methylierung werden gleichzeitig hydrophobe Wechselwirkungsareale erschlossen, so

dass bei Dimethylierung in dieser Stoffklasse die überhaupt potenteste Verbindung **ICI 170.809 (9C)** erhalten wird. Ethylierung wird auch noch gut toleriert, es wird ein dem **ICI 169.369** äquipotentes Derivat erhalten. Werden die Substanzen in ihrer konformativen Flexibilität behindert durch Ringschluss (**14/15**), resultieren etwas weniger potente Derivate, deren Stereoselektion durch den Rezeptor geringer ist. Bei der Synthese konnte ein Nebenprodukt isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt werden. Dabei handelt es sich um ein in 3-Position substituiertes Piperidinderivat. Die Enantiomerenreinheit von **14/15** konnte weder per Kapillarelektrophorese noch chiraler HPLC bestimmt werden, weil keine Trennung für diese Derivate erreicht werden konnte. Ausnahmen bei der beobachteten Stereoselektivität konnten durch die Sauerstoffanaloge bestätigt werden und somit gezeigt werden, dass es sich nicht um Zufallsprodukte oder Fehler anderer Natur handelt. Innerhalb dieser Ether fällt auf, dass die Beträge der Drehwerte der Enantiomere teilweise erheblich voneinander abweichen, obwohl von enantiomerenreinem käuflichen oder überlassenem Material ausgegangen worden ist. Die Enantiomere der Ether **23/25** konnten nicht per Kapillarelektrophorese getrennt und deren Reinheit dadurch nicht überprüft werden.

In 2-Position erschwert eine in ihrem Mechanismus nicht geklärte Zersetzung der primären Amine innerhalb der schwefelhaltigen Substanzen die Synthese ebenso wie das Nebeneinander von unterschiedlichen Mechanismen. Hier wurden racemische acyclische tertiäre Amine (**11, 13**) synthetisiert, an acyclischen Enantiomeren nur die 2-Methyl-derivate. Dabei ist eine eigene Synthese entwickelt worden, um die (*R*)-konfigurierten Enantiomere zu erhalten. Die Konfiguration wurde durch Vergleich mit demjenigen Enantiomer ermittelt, welches aus (*S*)-1-Aminopropan-2-thiol synthetisiert wurde. Die spezifische Drehung beider Enantiomere stimmt gut überein, die Reinheit wurde per Kapillarelektrophorese verifiziert und ergab, dass die stereoselektive Synthese/Racematspaltung der Racematspaltung von 1-Amino-propan-2-thiol durch *Piper* und *Johnston* überlegen ist aufgrund der Reinheit des erhaltenen Enantiomers. In 2-Position führt eine Alkylierung in zu einem Abfall in der antagonistischen Potenz. Erklärbar ist dieses Verhalten entweder dadurch, dass sich die Alkylsubstituenten und der Phenylring so stark behindern, dass eine ungünstige Konformation der Moleküle resultiert oder dass in dem Bereich des Rezeptors ein Areal ist, das keine sterische Belastung toleriert. In dieser Position wurden die (*R*)-konfigurierten Enantiomere als die Eutomere identifiziert. Ausnahmen (**5C**) existieren auch hier. Im Unterschied zu der 1-Position führt eine konformative Rigidisierung hier zu einer Steigerung der Aktivität im Vergleich mit den acyclischen Enantiomeren. Die eudismischen Quotienten betragen in der Reihe der Sulfane bis 4 zu 1. Es ist also nur geringe Stereoselektivität vorhanden unter Berücksichtigung der Ausnahme **5C**. Die Ether bestätigen die Ergebnisse aus Reihe der Sulfane, allerdings sind die gefundenen eudismischen Quotienten deutlich höher und es wird mit einem Verhältnis von 33 zu 1 das stereoselektivste Paar gefunden

((*R*)-**29B**/*S*)-**30B**). Bei der Synthese von **17A** wurde eine *Mitsunobu*-Inversion des (*R*)-3-Hydroxypyrrolidins durchgeführt und anschließend ein zweites Mal an diesem Kohlenstoffatom stereospezifisch eine S_N2 -Substitution durchgeführt. Dies konnte durch die Kapillarelektrophorese bestätigt werden.

Es wurde eine Substanz (**10**) synthetisiert, die 2 Stereozentren enthält, ausgehend von racemischem Material und Erzeugung des zweiten Stereozentrums im Verlauf der Synthese. Überraschenderweise wurde statt möglicher 4 diastereomerer Verbindungen nur ein Racemat erhalten, dessen Konfiguration mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte. Es handelt sich dabei um das erythro-konfigurierte (1*R*,2*R*)-Stereoisomer und dessen Enantiomer.

Für die chiralen Derivate von **ICI 169.369** ist eine Kapillarelektrophorese-Methodik etabliert worden, um deren Enantiomerenreinheit zu bestimmen. Es ist in der Regel eine Basislinientrennung möglich mit 2,3,6-Tri-*O*-methyl- β -cyclodextrin.

Eine weitere Substitution durch größere Reste am Aminstickstoff wirkt sich negativ auf die antagonistische Aktivität aus, bzw. führt vermutlich zu einem anderen Bindungsmodus. Es wurden Ketanserin verwandte Strukturen synthetisiert. Von diesen ist **31** immer noch eine hochpotente Verbindung mit einem $pA_2 = 9.13$, die anderen (**32**, **33**, **35** – **37**) sind schwächere Antagonisten. Es ist davon auszugehen, dass die neu synthetisierten Strukturen ähnlich dem Modus von Ketanserin binden. Diese These wird dadurch unterstützt, dass bei den Substanzen **31**, **33**, und **36** eine Substitution mit einem Phenylring zu einem Wirkverlust führt. Dies steht im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen, die bei der Optimierung der Struktur von **ICI 169.369** erhalten wurden.

Abschließend wurden in einer kleinen Versuchsreihe die am Rattenmodell erhaltenen pA_2 -Werte mit denjenigen verglichen, die an der Schweinekoronararterie erhalten werden. Die Streuung der pEC_{50} -Werte für 5-HT wurde dabei als ausgesprochen niedrig gefunden (6.6 – 6.8). Es werden durchgängig an der Schweinekoronararterie pA_2 -Werte erhalten, die ca. 0.6 – 0.8 logarithmische Einheiten kleiner sind als diejenigen der Rattenschwanzarterie. Die SEM der untersuchten Substanzen wurde dabei abhängig von deren Potenz als niedrig ((*R*)-**29B** und (*S*)-**30B**) bis hoch (**ICI 170.809** (**9C**)) gefunden. Das Modell der Schweinekoronararterie wird als „mit Vorsicht zu benutzen“ beurteilt, weil nur Schild-Plots für Referenzantagonisten erhalten werden, deren Steigungen signifikant > 1 sind. Die Rattenschwanzarterie stellt deswegen das vorteilhaftere Modell dar, obwohl deren Präparation teilweise schwieriger ist.

Das Potenzial des Moleküls scheint erschöpft zu sein. Wenn es mit der Substanz **R-96544** verglichen wird, ist zu vermuten, dass der Antagonismus nur noch verstärkt werden kann, wenn das Molekül weniger rigide derivatisiert wird. Die Stereoselektivität des Rezeptors scheint in diesem Areal nicht groß zu sein.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Angaben

Elementaranalysen (CHN) werden mit den Elementaranalysatoren 240-B, 240-C oder Vario-EL der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim hergestellt.

Die ^1H -NMR-Spektren (400 MHz) werden mit dem Advance DPX 400 Spektrometer der Fa. Bruker, Rheinstetten, bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Angabe der spektroskopischen Daten erfolgt nach: 1) Chemischer Verschiebung (δ) in ppm, 2) Signalmultiplizität (eine Angabe in Anführungszeichen bedeutet das Vortäuschen dieser Multiplizität, weil sie aufgrund der Kopplungspartner keinen Sinn hat oder sinnvolle Kopplungskonstanten nicht entnehmbar sind), 3) Kopplungskonstante (nJ) in Hertz (Hz), 4) Anzahl der Protonen, 5) Zuordnung der Protonen.

Die EI-Massenspektren werden mit einem MAT CH7A- (70 eV, 170 °C), die FAB-Massenspektren mit einem MAT CH5DF-Massenspektrometer der Fa. Finnigan, Bremen, aufgenommen. Für die EI-Massenspektren ist die jeweilige Verdampfungstemperatur angegeben, für die FAB⁺-Spektren das Lösemittel und die Matrix. Für die Massenspektren erfolgt die Angabe der Massenzahl (m/z), die relative Intensität und sofern praktikabel die Identifizierung der Molekülfragmente.

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgt mit dem digitalen Schmelzpunktgerät IA 9000 der Firma Electrothermal, England.

Zur Dünnschichtchromatographie werden Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien der Fa. Merck, Darmstadt benutzt. Wird bei chromatographischen Trennungen keine genaue Zusammensetzung des Fließmittels angegeben, wird recycletes Fließmittel nicht genau bekannter Zusammensetzung verwendet, um Lösemittel zu sparen. Das Fließmittel wird dabei jeweils vor der Trennung optimiert ohne die genaue Zusammensetzung zu kennen. (Die Zusammensetzung liegt im Bereich 2 – 5 % MeOH in Dichlormethan und bei 20 – 40 % EtOAc in PE).

Die optische Drehung wird in einer temperierbaren Küvette (l=1 dm, V= 1mL) mit einem Polarimeter der Fa. Perkin-Elmer bestimmt. Zur Bestimmung werden meistens 20.00 mg \pm 1.00 mg eingewogen die Substanz in 2 mL Methanol gelöst, so dass eine 1.00 \pm 0.05 %-ige Lösung hergestellt wird. Es wird in dem Text deutlich angezeigt, wenn die Konzentration deutlich abweicht, ein anderes Lösemittel benutzt oder bei einer anderen Wellenlänge als 589 nm (Natrium D-Linie) gemessen wird. Wenn der Zusatz äquivalenter Mengen Salzsäure (1.00 mol/L) erforderlich ist, um die Substanz zu lösen, wird dies mit * gekennzeichnet, so dass die Substanz als Hydrochlorid vermessen wird.

Zur Trocknung der organischen Phasen, die bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze anfallen, wird ausschliesslich Magnesiumsulfat benutzt.

Die Kapillarelektrophorese wird durchgeführt mit einem Biofocus 3000 der Fa. Bio-Rad, München. Die Kapillarlänge beträgt 75 cm (effektive Länge 70.4 cm x 50 µm) und ist mit *fused silica* gefüllt.

Die Rotationschromatographie wird mit einem Chromatotron 7924T der Fa. Harrison Research Chromatotron durchgeführt unter Verwendung von Kieselgel KG 60 PF₂₅₄ (Fa. Merck). Die Schichtdicke auf den Glasplatten beträgt in Abhängigkeit der benötigten Kapazität 2 oder 4 mm.

Zur Flashchromatographie wird Kieselgel 60 (Korngröße 40 – 63 µm) der Fa. Merck verwendet

6.2 Synthese des Grundgerüsts

6.2.1 Phenylacetanilid (1)

Zu einer Lösung von 18.2 mL (18.6 g, 0.20 mol) Anilin, 29 mL (0.22 g, 0.21 mol) Triethylamin in 100 mL Et₂O_{abs.} wird langsam unter Eiskühlung 26.4 mL (30.84 g, 0.20 mol) Phenyllessigsäurechlorid getropft, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt. Nach kompletter Zugabe wird noch eine Stunde gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mehrmals gründlich mit Wasser und Ether gewaschen, bis der Niederschlag weiß ist. Auf die Aufarbeitung der Mutterlauge wird verzichtet. Ausb.: 40.1 g (91 %). Zur weiteren Charakterisierung wird eine ausreichende Menge des Niederschlags in EtOH umkristallisiert. C₁₄H₁₃NO (211.28)

Schmelzpunkt 117.5 – 118.5 °C Lit.: 115 – 116 °C [113],
117 – 118 °C [214]

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 10.13 (s, 1H, N-H), 7.58 (d, 2H, ³J = 7.9, Anilin-2,6-H), 7.45 (d, 2H, ³J = 7.6, Ph-2,6-H), 7.38 – 7.18 (m, 5H, Ph-3,4,5-H, Anilin-3,5-H), 7.02 (t, 1H, ³J = 7.4, Anilin-4-H), 3.62 (s, 2H, Ph-CH₂-CO)

EI-MS_{70 eV/50 °C} 211 (22) [M]⁺•, 164 (1), 145 (1), 119 (6) [C₆H₅NCO]⁺, 93 (100) [C₆H₇N]⁺, 91 (31) [C₇H₇]⁺, 77 (6) [C₆H₅]⁺, 65 (18) [C₅H₅]⁺

6.2.2 2-Chlor-3-phenylchinolin (2)

10 g (0.047 mol) **1** werden in 5 mL DMF_{abs.} gelöst und 30 mL (0.33 mol) Phosphorylchlorid dazugetropt innerhalb von 45 Minuten unter Eiskühlung. Die anfangs klare Lösung färbt sich dabei gelblich. Nach kompletter Zugabe wird noch 5 Minuten bei 20 °C geüht und anschließend fünf Stunden bei 80 °C erhitzt, wobei sich die Lösung tiefrot färbt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz in 150 mL Dichlormethan aufgenommen und diese Lösung zur Hydrolyse des überschüssigen Phosphorylchlorids auf Eiswasser getropft. Das gesamte Zweiphasensystem wird portionsweise mit Dichlormethan extrahiert, das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen ca. 12 g Rückstand werden über 240 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt mit einer Mischung aus EtOAc und PE (1+3). Es werden 5,8 g (0.024 mol, 52 %) eines klaren, leicht gelblichen Öles erhalten, welches nach Umkristallisation aus EtOH leicht gelblich gefärbte Plättchen liefert. C₁₅H₁₀NCl (239.71)

Schmelzpunkt 56 - 60 °C Lit.: 54 – 55 °C [113]¹H-NMR [d]-Chloroform δ 8.12 (s, 1H, Ch-4-H), 8.11 (d, 1H, ³J = 10.2, Ch-8-H), 7.85 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-5-H), 7.77 („dt“, 1H, ³J = 7.6, Ch-7-H), 7.60 („dt“, 1H, Ch-6-H), 7.57 – 7.45 (m, 5 Ph-H)

MS_{70 eV/ 40 °C} 239 (100) [M]⁺•, 204 (77) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (20) [C₁₃H₆N]⁺, 151 (11), 105 (49) [C₈H₆]⁺, 91 (23) [C₇H₇]⁺, 77 (30) [C₆H₅]⁺, 51 (17) [C₄H₃]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	75.15	4.21	5.84
Gef.	74.86	4.19	5.80

6.2.3 3-Phenyl-1H-chinolin-2-thion (3)

2.4 g (10 mmol) **2** werden mit 3.8 g Thioharnstoff (50 mmol) in etwa 50 mL Ethanol unter Rückfluss erhitzt, bis zur vollständigen Abreaktion des Eduktes (DC-Kontrolle). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 50 mL Et₂O zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wird nach Absaugen der Lösemittel in 70 mL 1 molarer Natronlauge zwei Stunden bei 90 °C erhitzt, auf RT abgekühlt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Im sauren Milieu wird zum einen eine deutliche Schwefelwasserstoffbildung wahrnehmbar, zum anderen fällt dabei das gelbe amorphe Produkt aus. Dieses wird abfiltriert und mit heissem EtOH gewaschen. Ausb.: 1.4 g (50 %). C₁₅H₁₁NS (237.33)

Schmelzpunkt 230 – 235 °C Lit.: 242 – 244 °C [113]

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 12.87 (s, 1H, N-H), 7.77 (s, 1H, Ch-4-H), 7.64 (m, 3H, Ph-2,6-H, Ch-8-H), 7.56 (m, 2H, Ch-7,6-H), 7.50 – 7.40 (m, 3H, Ph-3,5-H, Ch-5-H), 7.34 (m, 1H, ³J = 5.6, ⁴J = 2.4)

EI-MS_{70 eV/ 150 °C} 236 (100) [M-H]⁺•, 203 (13) [C₁₅H₉N]⁺, 176 (17) [C₁₃H₆N]⁺, 165 (26), 118 (45) [M]²⁺, 96 (4), 77 (13) [C₆H₅]⁺, 51 [C₄H₃]⁺

IR_(KBr) 3424 m (νNH), 2608 w (νSH), 1621 s (NH), 1579 s (NH-Schulter), 1140 m, 1103 s (νC=S), 699 m (γNH)

6.2.4 1H-Chinolin-2-thion (34)

Verfahren siehe 6.1.2.3. Ansatzgröße: 2-Chlorchinolin 1,63 g (10 mmol), Thioharnstoff 5.32 g (70 mmol). Ausb.: 0.37 g (2.3 mmol, 23 %). C₉H₇NS (161.23)

Schmelzpunkt 106 – 109 °C (EtOH) 174 – 176 °C [117] (Thiol-Tautomer!)

¹H-NMR [d]-MeOH δ 13.8 – 11 (s, b, 1H, N-H), 7.76 (d, 1H, ³J = 9.0, Ch-4-H), 7.72 (d, 1H, ³J = 8.29, Ch-8-H), 7.68 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.63 (dt, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.0, Ch-7-H), 7.52 (d, 1H, ³J = 9.0, Ch-3-H), 7.39 (dt, 1H, ³J = 7.8, ⁴J = 0.7, Ch-6-H)

EI-MS_{70 eV/ 50 °C} 161 (100) [M-H]⁺•, 128 (70) [C₉H₆N]⁺, 117 (12), 101 (11), 89 (9), 80.5 (11) [M/2]⁺, 67 (4) [C₄H₅N]⁺

6.3 Synthese achiraler Sulfane

6.3.1 Dimethyl-[3-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (**4C**)

664 mg (4.2 mmol) (3-Chlor-propyl)-dimethyl-amin x Hydrochlorid werden in 20 mL DMF_{abs.} unter Eiskühlung 0.5 h gerührt, mit 210 mg Natriumhydrid (8.75 mmol) versetzt und noch 2 h gerührt. Im Anschluss werden 1 g (4.2 mmol) **3** zugegeben, der Ansatz auf 75 °C erhitzt und 20 h über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wird in ca. 100 mL Wasser gegossen, dreimal mit etwa 80 mL EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase einmal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 1.8 g werden per Chromatotron (4 mm Platte) in einem Gemisch von Chloroform/MeOH_{Ammoniakges.} (98 + 2) getrennt. Es werden 700 mg (2.2 mol) eines gelblichen, klaren Öles erhalten. Eine kleine Menge (30 mg) wird als Hydrochlorid gefällt, die restlichen 670 mg werden mit einer 10 % Lösung von Maleinsäure in EtOH gefällt. Nach zweimaliger Umkristallisation aus MeOH/Et₂O werden 100 mg eines weißen amorphen Pulvers erhalten. Ausb.: 100 mg, 0.23 mmol, 7 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₄H₄O₄ (322.49 + 116.08 (438.57))

Schmelzpunkt 110 – 117 °C

¹H-NMR: [d₆]-DMSO (Hydrochlorid) δ 10.37 (s, b, 1H, N-H), 8.10 (s, 1H, Ch-4-H), 7.98 (d, b, 1H, Ch-8-H), 7.95 (d, b, 1H, Ch-5-H), 7.76 (ddd, 1H, ³J = 7.1, ⁴J = 1.2, Ch-7-H), 7.57 – 7.46 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.32 (t, 2H, ³J = 7.2, S-CH₂), 3.17 (m, 2H, CH₂-N(CH₃)₂), 2.76 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2.74 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2.12 (q, 2H, ³J = 7.5, CH₂-CH₂-CH₂-),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 323 (100) [M + H]⁺, 278 (15), [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 86 (39) [C₅H₁₂N]⁺, 58 (75) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.72	5.99	6.39
Gef.	65.69	6.01	6.37

6.3.2 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (ICI 169 369)

711 mg (3 mmol) **3** werden mit 240 mg Natriumhydrid (60% Suspension) (6 mmol) in ca. 20 mL DMF_{abs.} 2 h gerührt, darauf mit 432 mg (3 mmol) (2-Chlor-ethyl)-dimethyl-amin x Hydrochlorid versetzt und 20 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird in 300 mL Wasser gegeben und dreimal mit je 100 mL EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten EtOAc-Phase werden einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die so erhaltenen 2 g Rohprodukt werden per Chromatotron (4 mm Platte) aufgereinigt, und zwar zuerst mit Chloroform/Eisessig (9+1), bis die Nicht-Amin-Verunreinigungen eluiert sind, und dann mit Dichlormethan/MeOH (95+5). Das klare, gelbliche Öl (0,64 g, 2.08 mmol, 69 % Ausb.) wird aus Et₂O mit 6 molarer isopropanolischer Chlorwasserstoff ausgefällt und umkristallisiert aus MeOH/Et₂O. Es werden 130 mg eines weissen kristallinen Niederschlags erhalten. C₁₉H₂₀N₂S x HCl x 0.25 H₂O (308.46 + 36.46 + 4.51 (349.43))

Schmelzpunkt 198-200 °C

Lit.: 195 – 198 °C (C₁₉H₂₀N₂S x HCl) [135]

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.16 (s, 1H, Ch-4-H), 8.03 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.99 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-5-H), 7.79 („t“, 1H, ³J = 8.3, Ch-7-H), 7.59 („t“, 1H, ³J = 7.7, Ch-6-H), 7.55 – 7.47 (m, 5H, 5-Ph-H), 3.59 (t, 2H, ³J = 7.0, Ch-S-CH₂), 3.38 (m, 2H, ³J = 7.0, CH₂-N(CH₃)₂), 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (100) [M + H]⁺, 264 (15), [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 204 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (26) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.30	6.21	8.02
Gef.	64.90	6.24	7.66

6.3.3 4-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butylamin (**8A**)

1,185 g (5 mmol) **3** werden in etwa 50 mL Isobutylmethylketon suspendiert, mit 585 mg (5.5 mmol) Natriumcarbonat, 1.5 g (5,5 mmol) Brombutylphthalimid und einer katalytischen Menge Kaliumiodid versetzt. Es wird auf 75 °C erhitzt. Weil nach 2 h keine Reaktion stattgefunden hat, werden 50 mL DMF_{abs.} zugesetzt und nochmal 200 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 5 mmol). Nach weiteren 18 h Reaktion bei dieser Temperatur wird der Ansatz abgekühlt auf RT und in Eiswasser gegossen. Diese Lösung wird dreimal mit je 100 mL EtOAc extrahiert und die Ethylacetat-Phase wird mit Wasser einmal gegengeschüttelt, getrocknet, durch eine Fritte gesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 0.5 g (10 mmol) Hydrazinhydrat in 50 mL EtOH unter Rückfluss 24 h gekocht. Das EtOH wird am Rotationsverdampfer am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand in 30 mL etwa 2 molarer Salzsäure für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Lösung wird filtriert und anschließend dreimal mit EtOAc extrahiert, das EtOAc einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und die erhaltenen 1.2 g Rohprodukt am Chromatotron gereinigt über eine 4 mm Platte (200 mL Chloroform/Eisessig 99 + 1//100 mL Chloroform/Eisessig/MeOH 98 + 1 + 1//100 mL Chloroform/MeOH 98 + 2, jeweils 100 mL Gradient bis 95 + 5 dann unter Ammoniakbegasung bis zur Elution des Produktes). Ausb.: 120 mg, 0.39 mmol, 8 %. Es folgt eine Fällung mit Oxalsäure aus MeOH/Et₂O. C₁₉H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (308.46 + 90.04 (398.50))

Schmelzpunkt 196 – 199 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO: δ 8.07 (s, 1H, Ch-4-H), 7.95 (d, 1H, ³J = 7.7, Ch-8-H), 7.93 (d, 1H, ³J = 7.7, Ch-5-H), 7.74 (t, 1H, ³J = 7.1, Ch-7-H), 7.56 – 7.46 (m, 6H, Ch-5-H, 5-Ph-H), 3.30 (t, 2H, ³J = 6.7, Ch-S-CH₂), 2.84 (t, 2H, ³J = 7.2, CH₂-NH₂), 1.78 – 1.64 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (49) [M + H]⁺, 292 (11), [C₁₉H₁₈NS]⁺, 236 (45) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (21) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (30) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	63.29	5.58	7.03
Gef.	63.15	5.70	7.04

6.3.4 Dimethyl-[4-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (**8C**)

370 mg **8A** (1.2 mmol) werden mit 0,5 mL Formaldehydlösung 37% (6 mmol) und 239 mg Natriumcyanoborhydrid (3,8 mmol) versetzt. Hierbei fällt bei Zugabe der Formaldehydlösung ein weißer Niederschlag aus. Nach 1 h wird tropfenweise Eisessig bis zur neutralen Reaktion zugesetzt und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Anschließend wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 20 mL 2 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das

vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die erhaltenen 450 mg Öl werden mittels Rotationschromatographie getrennt (FM Chloroform/MeOH 98+2). Ausb.: 70 mg (17 %, 0.21 mmol) klares, gelblich gefärbtes Öl, welches sich langsam in Et₂O löst. Die Fällung erfolgt mit einer Lösung von Oxalsäure in EtOH. C₂₁H₂₄N₂S x C₂H₂O₄ (336.52 + 90.04 (426.56))

Schmelzpunkt 163 – 165 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.95 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.87 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.68 (t, 1H, ³J = 7.8, Ch-7-H), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ch-5-H, 5-Ph-H), 3.35 (t, 2H, ³J = 7.1, S-CH₂-CH₂), 3.24 (t, 2H, ³J = 4.9, CH₂-CH₂-N), 2.62 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.87 (m, 2H, ³J = 4.9, CH₂-CH₂-N), 1.76 (q, 2H, ³J = 7.1, S-CH₂-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (7) [M + H]⁺, 292 (6), [C₁₉H₁₈NS]⁺, 273 (2), 251 (4) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 236 (12) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 100 (100) [C₆H₁₄N]⁺, 58 (30) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	64.76	6.16	6.57
Gef.	64.67	6.27	6.59

6.3.5 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin (**9A**)

Zu 425 mg (3 mmol) 2-Amino-2-methyl-propan-1-thiol x Hydrochlorid werden 240 mg (6 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension) gegeben und 2 h rühren gelassen. Anschliessend werden 720 mg (3 mmol) **2** zugefügt und auf 80 °C erhitzt über Nacht. Nach Abkühlung wird der Ansatz dreimal mit etwa 50 mL EtOAc ausgeschüttelt und das EtOAc dreimal mit 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die erhaltenen 1.2 g werden per Chromatotron 4 mm Platte, FM Chloroform/MeOH Gradient 100/0 – 97/3 gereinigt. Erhalten werden 0.3 g Öl (0.98 mmol, 31%). Das Maleat (1:1) wird aus Methanol ausgefällt. C₁₉H₂₀N₂S x C₄H₄O₄ (308.46 + 116.07 (424.53))

Schmelzpunkt 167 - 169 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.07 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 8.00 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, ³J = 7.6, Ch-7-H), 7.55 – 7.47 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 6.23 (s, 2H, Mal.-H), 3.72 (s, 2H, Ch-S-CH₂), 1.48 (s, 6H, C(CH₃)₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (100) [M + H]⁺, 292 (45) [C₁₉H₁₈N₂S]⁺, 238 (20) [C₁₅H₁₂N₂S]⁺, 58 (18) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.06	5.70	6.59
Gef.	64.95	5.87	6.

6.3.6 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]dimethylamin (**ICI 170.809, 9C**)

260 mg (0.84 mmol) **9A** werden mit 650 μL 37 % wässriger Formaldehydlösung und 284 mg (4.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 30 min wird tropfenweise bis zur neutralen Reaktion mit Eisessig versetzt und der Ansatz noch 2 h offen unter dem Abzug rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und in 50 mL 2 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit etwa 50 mL Et_2O ausgeschüttelt. Das Et_2O wird einmal mit 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Erhalten werden 200 mg Öl (0.60 mmol) Ausb.: 71%. Das Maleat (1:1) wird aus Methanol ausgefällt. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S} \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (336.50 + 116.07 (452.57))

Schmelzpunkt 130 – 133 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 7.99 (d, 1H, $^3J = 8.6$, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 6.4$, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, Ch-7-H), 7.55 – 7.48 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 6.23 (s, 2H, Mal.-H), 3.97 (s, 2H, Ch-S- CH_2), 2.94 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 292 (29) $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}]^+$, 238 (12) $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}]^+$, 58 (35) $[\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$

CHN

	C	H	N
Ber.	66.34	6.25	6.19
Gef.	66.05	6.13	6.22

6.3.7 2-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionsäure (**13.1**)

Zu 711 mg (3 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs} werden 240 mg (6 mmol, 60 % Suspension) Natriumhydrid gegeben, 2 h gerührt und dann mit 501 mg (3 mmol) 2-Brom-2-Methylpropionsäure versetzt. Darauf wird der Ansatz auf 90 °C erhitzt und 10 h bei dieser Temperatur rühren gelassen. Dann wird der Ansatz auf 50 mL 2 molare Salzsäure gegossen und dreimal mit EtOAc ausgeschüttelt. Das EtOAc wird einmal mit ges. Natriumchloridlösung und Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Ausb.: 1.21 g Öl, welches per FC gereinigt wird (27 g Kieselgel, EtOAc/PE 65 + 35). Die sauberen Fraktionen liefern 0.45 g Öl (46 %, 1.39 mmol). Eine analytische Probe wird auskristallisiert aus Cyclohexan. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (323.43)

Schmelzpunkt 143 °C Lit.: 144 – 146 °C [135]

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.94 (s, 1H, Ch-4-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.6$, Ch-8-H), 7.84 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.68 (ddd, 1H, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.3$, Ch-7-H), 7.55 – 7.42 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 1.68 (s, 6H, S- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 324 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 306 (9) $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NOS}]^+$, 278 (38) $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NS}]^+$, 236 (75) $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NS}]^+$, 204 (68) $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 91 (17) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77 (36) $[\text{C}_6\text{H}_6]^+$, 63 (19)

6.3.8 2,N,N-Trimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (**13.2**)

390 mg (1.21 mmol) **13.1** und 2 Tropfen DMF werden in 10 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 211 μL (2.42 mmol) Oxalylchlorid dazugegeben, wobei es zur Gasentwicklung und zum Ausfall eines weißen Feststoffes kommt. Nach $\frac{1}{4}$ h wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Zurück

bleibt ein gelber Feststoff, der in 13 mL Toluol_{abs.} gelöst, mit 0.5 mL Triethylamin und dann mit 1 mL Dimethylamin, in THF_{abs.} gelöst, versetzt wird. Der Ansatz wird auf 35 °C erwärmt über Nacht. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 50 mL 10⁻² molare Salzsäure gegossen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit ges. Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 550 mg Öl werden flashchromatographiert (25 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98 + 2). Erhalten werden 300 mg Feststoff (71 %, 0.86 mmol). C₂₁H₂₂N₂OS (350.50)

Schmelzpunkt 172 °C Lit.: 149 – 156 °C [135]

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.98 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.79 (s, 1H, Ch-4-H), 7.71 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.6, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), 7.51 – 7.41 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.73 (s, 6H, S-C(CH₃)₂)

FAB⁺-MS _{DMSO/m-NBA} 351 (4) [M + H]⁺, 324 (59) [C₁₉H₂₀N₂OS]⁺, 306 (100) [C₁₉H₁₆NOS]⁺, 278 (16) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 238 (75) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 222 (34), 204 (59) [C₁₅H₁₀N]⁺, 55 (75) [C₃H₃O]⁺

6.3.9 Dimethyl-[2-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (13)

a) Zu 290 mg (0.83 mmol) **13.2** in 6 mL THF_{abs.} werden bei RT 68 mg (1.80 mmol) Natriumborhydrid gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 210 mg (0.83 mmol) Iod in 5 mL THF_{abs.} gelöst langsam dazugetropft. Der Ansatz wird bei RT gerührt, bis er sich möglichst vollständig entfärbt hat und dann auf Rückfluss erhitzt. Es resultiert ein nicht mehr aufzureinigendes Gemisch (per DC-Kontrolle), so dass der Ansatz verworfen werden muss.

b) Zu 320 mg (8 mmol) Natriumhydrid in 30 mL DMF_{abs.} werden 703 mg (4 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-thiol x Hydrochlorid gegeben und nach einer zweistündigen Deprotonierungsphase 1200 mg (4 mmol) **2** und der Ansatz auf 40 °C erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktion abgebrochen und der Ansatz in Eiswasser gegossen und dreimal mit 50 mL EtOAc extrahiert. Das EtOAc wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (70/30) aufgenommen und dreimal mit 30 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 1.43 g Öl.; 600 mg werden über 50 g Kieselgel (2 h in Dichlormethan/Triethylamin (5 %) aufgeschlämmt) säulenchromatographisch gereinigt. Erhalten werden 140 mg (0.45 mmol) Öl, für die weitere sofortige Umsetzung sauber genug.

Dieses wird in 4 mL Acetonitril gelöst, mit 190 µL (2.27 mmol) wässriger 37 % Formaldehydlösung und 48 mg (0.72 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 1 h wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 160 mg Öl, welches per FC gereinigt wird (20 g Kieselgel, FM Dichlormethan, zuerst ohne Ammoniak, dann mit Ammoniakbegasung). Ausb.: 60 mg (0.18 mmol) Öl, 40 %. Das Oxalat (1:1) wird nach Zugabe von 20 mg Oxalsäure gefällt. C₂₁H₂₄N₂S x C₂H₂O₄ (336.52 + 90.04 (426.56))

Schmelzpunkt 174 – 176 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.17 (s, 1H, Ch-4-H), 7.98 (d, 2H, ³J = 8.9, Ch-8,5-H), 7.86 („dt“, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.64 („t“, 1H, ³J = 7.9, Ch-6-H), 7.49 („s“, 5H, 5 Ph-H), 3.89 (s, 2H, CH₂-N(CH₃)₂), 3.14 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.60 (s, 6H, S-C(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (50) [M + H]⁺, 306 (59) [C₁₉H₁₈N₂S]⁺, 292 (28) [C₁₉H₁₈NS]⁺, 278 (8) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (25) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (23) [C₁₅H₁₀N]⁺, 100 (100) [C₆H₁₄N]⁺, 58 (52) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	64.76	6.16	6.57
Gef.	66.48	5.78	6.19

6.3.10 2-(2,2-Diethoxyethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (**19.1**)

Zu 80 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 2 mmol) in 20 mL DMF_{abs.} werden 474 mg (2 mmol) **3** unter Stickstoffatmosphäre gegeben und 2 h gerührt. Nach Zusatz von 0.31 mL (2 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal wird auf 30 °C erwärmt und 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert und das vereinigte EtOAc einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 560 mg Öl erhalten, die rotationschromatographisch gereinigt werden (4 mm Platte, FM Dichlormethan/MeOH 99 + 1). Ausb.: 500 mg (71 %, 1.41 mmol). C₂₁H₂₃NO₂S (353.51)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.95 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.80 (s, 1H, Ch-4-H), 7.75 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.66 (t, 1H, ³J = 8.2, Ch-7-H), 7.53 – 7.43 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.82 (t, 1H, ³J = 5.5, S-CH₂-CH), 3.76 (m, 2H, ³J = 7.0, O-CH₂-CH₃), 3.66 (m, 2H, ³J = 7.0, O-CH₂-CH₃), 3.55 (d, 2H, ³J = 5.5, S-CH₂-CH), 1.24 (t, 6H, ³J = 7.0, O-CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 354 (11) [M + H]⁺, 324 (4) [C₁₉H₁₈NO₂S]⁺, 308 (100) [C₁₉H₁₈NOS]⁺, 262 (14) [C₁₇H₁₂NS]⁺, 236 (32) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (28) [C₁₅H₁₀N]⁺, 117 (14), 103 (71) [C₆H₉O₂]⁺, 72 (31) [C₃H₆NO]⁺

6.3.11 (3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetaldehyd (**19.B**)

500 mg **19.1** werden in 20 mL 0,2 normaler Salzsäure und 20 mL Dioxan auf 30 °C erwärmt und rühren gelassen. Weil nach 3 h per DC keine erkennbare Reaktion eingetreten ist, werden noch 20 mL 6 molare Salzsäure zugegeben und nach weiteren 3 h auf Rückfluss erhitzt. Von dem Reaktionsansatz wird nach Erkalten eine Probe entnommen. Weil diese Probe nicht auf eine Spaltbarkeit des Acetals schliessen lässt, wird der Versuch abgebrochen. C₁₇H₁₃NOS (279.37). Das nachfolgende Spektrum lässt auf die Hydrolyse zu 2-(2-Ethoxyvinylsulfanyl)-3-phenylchinolin schliessen (**19A**, Abbildung 2.28). C₁₉H₁₇NOS (307.43)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 308 (100) [C₁₉H₁₇NOS-H]⁺, 292 (21) [C₁₈H₁₄NOS]⁺, 280 (2) [M + H]⁺, 278 (7) [C₁₇H₁₂NOS]⁺, 262 (10) [C₁₇H₁₂NS]⁺, 236 (10) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 222 (38), 204 (24) [C₁₅H₁₀N]⁺, 108 (11),

6.3.12 5-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentylamin (**12A**)

Zu einer Suspension von 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 80 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 2 mmol) und nach 2 h rühren 592 mg (2 mmol) 2-(5-Brom-pentyl)-isoindol-1,3-dion gegeben. Der Reaktionsansatz wird auf 80 °C erhitzt und 5 h reagieren gelassen. Nach kurzer Abkühlung wird der Ansatz in Eiswasser gegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Etherphase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit 0.11 mL (2.2 mmol) Hydrazinmonohydrat in 40 mL 90 % EtOH auf Rückfluss erhitzt, 24 h lang, und darauf das Ethanol abgezogen. Zu dem erhaltenen Rückstand werden 30 mL

6 molare Salzsäure gegeben und 2 h auf Rückfluss erhitzt. Dieser Reaktionsansatz wird nach Abkühlung filtriert, die Lösung alkalisiert, mit 70 mL 3 molarer NaOH und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Etherphase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die 530 mg Rückstand werden auf einer 4 mm Platte per Chromatotron getrennt (FM Dichlormethan/MeOH 99,5 + 0,5 bis 99 + 1 unter Ammoniakbegasung). Ausb. (Base): 460 mg (72 %, 1.43 mmol). Diese werden mit 142 mg Oxalsäure auskristallisiert aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (322.49 + 90.04 + 4.51 (417.04)).

Schmelzpunkt 168.5 – 171.5 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.91 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.87 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.68 (ddd, 1H, ³J = 6.9, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 3.32 (t, 2H, ³J = 7.3, Ch-S-CH₂), 2.93 (t, 2H, ³J = 7.5, CH₂-NH₂), 1.93 („q“, 2H, ³J = 7.3, S-CH₂-CH₂), 1.72 („q“, 2H, ³J = 7.5, CH₂-CH₂-N), 1.55 („q“, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 323 (100) [M - H]⁺, 292 (21) [C₁₈H₁₆N₂S]⁺, 264 (4) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 250 (7) [C₁₆H₁₂NS]⁺, 238 (53), 236 (31) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (31) [C₁₅H₁₀N]⁺, 91 (15) [C₇H₇]⁺, 86 (84) [C₅H₁₂N]⁺, 63 (14)

CHN

	C	H	N
Ber.	63.36	5.93	6.72
Gef.	63.38	6.08	6.82

6.3.13 Dimethyl-[5-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentyl]amin (**12C**)

Zu 300 mg (0.73 mmol) **12A** x Hydrogenoxalat in 6 mL Acetonitril werden 0.5 mL 2 molare NaOH, 0.625 mL 37 % (7.3 mmol) Formaldehydlösung gegeben, gefolgt von 157 mg (2.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Danach wird tropfenweise mit Eisessig bis zur neutralen Reaktion versetzt. Nach Einengung des Ansatzes zur Trockne am Rotationsverdampfer und Aufnahme in 20 mL 2 molarer NaOH wird mit dreimal je 50 mL Dichlormethan extrahiert, das Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Es bleiben 250 mg Rückstand, welcher rotationschromatographisch gereinigt wird über eine 2 mm Platte (FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 99 + 1, Dauer 3 h). Erhalten werden 150 mg klares Öl (0.43 mmol). Ausb.: 59 %. Daraus wird mit 43 mg Oxalsäure das Oxalat (1:1) gefällt. C₂₂H₂₆N₂S x C₂H₂O₄ x 2 H₂O (350.55 + 90.04 + 36.04 (476.63))

Schmelzpunkt 158 – 162 °C (Zers.)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.91 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.88 (s, 1H, Ch-4-H), 7.83 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-8-H), 7.68 (ddd, 1H, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, Ch-7-H), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 3.35 (t, 2H, ³J = 7.1, Ch-S-CH₂), 3.10 (t, 2H, ³J = 7.9, CH₂-N(CH₃)₂), 2.84 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.88 – 1.70 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.55 („q“, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 351 (94) [M - H]⁺, 306 (8) (C₂₀H₂₀NS)⁺, 236 (9) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (13) [C₁₅H₁₀N]⁺, 114 (100) [C₇H₁₆N]⁺, 91 (15) [C₇H₇]⁺, 89 (31), 77 (29) [C₆H₅]⁺, 63 (12)

CHN

	C	H	N
Ber.	60.47	6.78	5.88
Gef.	60.37	6.35	6.08

6.3.14 Methansulfonsäure-1,1-dimethyl-2-oxopropylester (**18.1**)

Zu 1.05 mL (10 mmol) 3-Hydroxy-3-methylbutan-2-on in Dichlormethan_{abs.} werden 1.39 mmol (10 mmol) Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Darauf werden 800 µL (10 mmol) Methansulfonsäurechlorid dazugefügt und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in 50 mL 10⁻⁴ molare Salzsäure gegeben und dreimal extrahiert mit etwa 50 mL Dichlormethan. Die Dichlormethanphase wird einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 1.19 g Öl (6.6 mmol, 66 %), welches aus EtOAc mit Et₂O auskristallisiert werden kann und lange Nadeln liefert (instabil, licht- und temperaturempfindlich). C₆H₁₂SO₄ (180.24)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 3.12 (s, 3H, S-CH₃), 2.32 (s, 3H, CO-CH₃), 1.68 (s, 6H, C(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 181 (9) [M + H]⁺, 102 (100) [C₅H₁₀O₂]⁺, 57 (21) [C₃H₅O]⁺,

6.3.15 3-Methyl-3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (**18.2**)

Zu 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 80 mg (2 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension) gegeben und nach einer zweistündigen Deprotonierungsphase 360 mg (2 mmol) **18.1** und der Ansatz bei 40 °C über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in Wasser gegossen und dreimal mit 100 mL Et₂O ausgeschüttelt. Das Et₂O wird auf 50 mL eingengt und mit 20 mL Hexan versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 620 mg Öl, welches über eine Flashsäule (50 g Kieselgel, FM 500 mL Dichlormethan/PE 80 + 20) gereinigt wird. Erhalten werden 170 mg Öl (0.53 mmol) 25 %. C₂₀H₁₉NOS (321.46)

Schmelzpunkt 141 – 143 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.96 (d, 1H, Ch-8-H), 7.85 (s, 1H, Ch-4-H), 7.74 (d, 1H, ³J = 7.0, Ch-5-H), 7.65 („t“, 1H, Ch-7-H), 7.54 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 2.37 (s, 3H, CO-CH₃), 1.59 (s, 6H, C(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/100°C} 321.1 (4) [M]⁺•, 306 (15) [C₁₉H₁₆NOS]⁺, 279 (100) [C₁₈H₁₆NS]⁺

6.3.16 [1,2-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]methylamin (**18**)

Zu 170 mg (0.53 mmol) **18.2** in 5 mL EtOH und 1 mL Acetonitril werden 3 mL Methylamin (30 % Lösung in EtOH) sowie 53 mg (0.84 mmol) Natriumcyanoborhydrid dazugegeben und mit 2 Tropfen Eisessig (kat. Menge) versetzt. Weil nach 24 h keine erkennbare Reaktion eingesetzt hat, werden nochmal 1 mL Methylaminlösung und drei Tropfen Eisessig zugefügt. Nach weiteren 24 h wird das Edukt extrahiert durch Eingießen des Ansatzes in Wasser. Die wässrige Phase wird alkalisiert mit 30 mL 3 molarer Natronlauge und dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 30 mL 1 molarer Salzsäure und 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 130 mg des zurückgewonnenen Produktes werden in 5 mL Toluol_{abs.} gelöst, mit 3 mL Methylaminlösung und 53 mg Natriumcyanoborhydrid versetzt und auf Rückfluss erhitzt. Die gewünschte Produktbildung

findet nicht statt, statt dessen nimmt eine Nebenproduktbildung zu. Die Reaktion wird darauf abgebrochen und die reduktive Aminierung nicht weiter versucht.

6.3.17 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**21.1**)

Zu 1.32 g (10.7 mmol) (2-Hydroxy-ethyl)-piperazin in 10 mL Dichlormethan_{abs.} bei 0 °C werden 2.5 g (11.45 mmol) *tert.*-BOC-Anhydrid gegeben und über Nacht rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in etwa 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 1.5 g Öl werden aus EtOAc/Hexan auskristallisiert und liefern 570 mg (2.47 mmol) weisse Kristalle. Ausb.: 23 %. C₁₁H₂₂N₂O₃ (230.34)

Schmelzpunkt 39 – 41 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 3.67 (t, 2H, ³J = 5.8, HO-CH₂), 3.43 (t, 4H, ³J = 5.4, Pip-2,6-H), 2.53 (t, 2H, ³J = 5.9, N-CH₂-CH₂-OH), 2.46 (t, 4H, ³J = 5.1, Pip-3,5-H)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 231 (45) [M + H]⁺, 199 (40) [C₁₀H₁₉N₂O₂]⁺, 175 (55) [C₇H₁₅N₂O₃]⁺, 173 (64) [C₇H₁₃N₂O₃]⁺, 157 (14) [C₇H₁₃N₂O₂]⁺, 129 (23) [C₆H₁₃N₂O]⁺, 99 (15) [C₅H₁₁N₂]⁺, 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.3.18 4-(2-Chlorethyl)piperazin-1-carbonsäure-*tert.*-butyl ester (**21.2**)

Zu 550 mg (2.39 mmol) **21.1** in 30 mL Dichlormethan_{abs.} werden 366 µL (2.63 mmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Dann werden 196 µL (2.51 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugefügt und der Ansatz 3 h rühren gelassen. Anschließend wird in 50 mL 10⁻² molare Salzsäure gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisation aus EtOAc/Hexan werden 430 mg (1.73 mmol) festes Produkt erhalten. Ausb.: 56 %. C₁₁H₂₁ClN₂O₂ (248.78)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 3.67 (t, 2H, ³J = 5.8, Cl-CH₂), 3.43 (t, 4H, ³J = 5.4, Pip-2,6-H), 2.53 (t, 2H, ³J = 5.9, N-CH₂-CH₂-Cl), 2.46 (t, 4H, ³J = 5.1, Pip-3,5-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 251 (2.2) [M³⁷Cl + H]⁺, 249 (5.6) [M³⁵Cl + H]⁺, 213 (46) [C₁₁H₂₁N₂O₂]⁺, 199 (19) [C₁₀H₁₉N₂O₂]⁺, 157 (100) [C₇H₁₃N₂O₂]⁺, 143 (53) [C₆H₁₁N₂O₂]⁺, 136 (28), 99 (23) [C₅H₁₁N₂]⁺, 73 (27) [C₄H₉O]⁺, 57 (86) [C₄H₉]⁺

6.3.19 4-[2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperazin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**21.3**)

Zu 367 mg (1.55 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 56 mg (60 % Suspension, 1.41 mmol) Natriumhydrid gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 430 mg (1.34 mmol) **21.2** hinzugefügt und über Nacht bei 40 °C reagieren gelassen. Zur Aufarbeitung wird in 100 mL Wasser gegossen, dreimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Anschliessend wird der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (75 + 25) aufgenommen und dreimal mit Wasser gegengeschüttelt. Nach Trocknen, Filtration und Einengung der organischen Phase zur Trockne am Rotationsverdampfer bleiben 0.7 g Öl zurück, welches per FC gereinigt wird (60 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 30 + 70). Die sauberen Fraktionen liefern 480 mg Öl (1.07 mmol). Ausb.: 80 %. C₂₆H₃₁N₃O₂S (449.65). Diese werden auskristallisiert aus EtOAc/Hexan.

Schmelzpunkt 119 – 121 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.93 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.88 (s, 1H, Ch-4-H), 7.83 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.68 (ddd, 1H, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.4$, 7.50 – 7.37 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.45 (m, 6H, Ch-S-CH₂, Pip-2,6-H), 2.73 (t, 2H, $^3J = 7.5$, N-CH₂-CH₂-S), 2.56 (t, 4H, $^3J = 5.1$, Pip-3,5-H), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 450 (35) [M + H]⁺, 394 (4) [C₂₂H₂₄N₃O₂S]⁺, 335 (3), 279 (13), 264 (57) [C₁₇H₁₄N₂S]⁺, 236 (14) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (14) [C₁₅H₁₀N]⁺, 199 (6) [C₁₀H₁₉N₂O₂]⁺, 157 (40) [C₇H₁₃N₂O₂]⁺, 143 (26) [C₆H₁₁N₂O₂]⁺, 107 (30), 77 (27) [C₆H₅]⁺, 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.3.20 3-Phenyl-2-(piperazin-1-ylethylsulfanyl)chinolin (**21B**)

470 mg (1.04 mmol) **21.3** werden mit 20 mL 6 molarer Salzsäure und 20 mL EtOAc 1 h lang gerührt bei RT. Dann wird der Ansatz in 50 mL Wasser unter Eiskühlung gegossen und langsam mit 3 molarer NaOH alkalisiert. Es wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen. Erhalten werden 340 mg Öl (0.97 mmol). Ausb.: 91 %. Die Base kann ohne weitere Aufreinigung mit 200 mg Oxalsäure gefällt werden aus MeOH. C₂₁H₂₃N₃S x 2 C₂H₂O₄ (349.52 + 180.08 (529.60))

Schmelzpunkt 206 – 208 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d]-DMSO δ 8.08 (s, 1H, Ch-4-H), 7.95 (d, 1H, $^3J = 7.9$, Ch-8-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$, Ch-7-H), 7.54 („t“, 1H, $^3J = 7.8$, Ch-6-H), 7.51 – 7.47 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.40 (t, 2H, Ch-S-CH₂), 3.10 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 2.73 (t, 4H, $^3J = 5.1$, Pip-3,5-H), 2.71 (t, 2H, $^3J = 7.4$, N-CH₂-CH₂-S)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 350 (17) [M + H]⁺, 316 (11), 288 (23), 264 (62) [C₁₇H₁₄N₂S]⁺, 236 (24) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (38) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (17), 103 (29) [C₆H₁₃N₂]⁺, 85 (100) [C₄H₉N₂]⁺, 77 (74) [C₆H₅]⁺, 57 (76) [C₃H₇N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	56.69	5.15	7.93
Gef.	56.60	5.15	7.82

6.3.21 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethylsulfanyl]-3-phenylchinolin (**21C**)

Zu 160 mg (0.46 mmol) **21.B** in 3 mL Acetonitril werden 187 μL (2.3 mmol) 37 % wässrige Formaldehydlösung gegeben und 46 mg (0.73 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Der Ansatz wird 2 h rühren gelassen, bevor er mit Eisessig tropfenweise neutralisiert wird. Nach Rühren über Nacht wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 170 mg Öl, welches flashchromatographiert wird (16 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Die sauberen Fraktionen ergeben 100 mg Öl (Ausb.: 61 %). Dieses wird in 30 mL Dichlormethan gelöst und einmal über drei Filterschichten filtriert und anschließend mit 55 mg Oxalsäure gefällt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₂H₂₅N₃S x 2 C₂H₂O₄ (363.54 + 180.08 (543.62))

Schmelzpunkt 225 – 228 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d]-DMSO δ 8.08 (s, 1H, Ch-4-H), 7.95 (d, 1H, $^3J = 7.9$, Ch-8-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$, Ch-7-H), 7.54 („t“, 1H, $^3J = 7.8$, Ch-6-H), 7.52 – 7.45 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.41 (t, 2H, $^3J = 7.2$, S-CH₂),

3.14 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 2.88 – 2.68 (s, b, 4H, Pip-3,5-H), 2.75 (t, 2H, $^3J = 7.3$, N-CH₂-CH₂-S), 2.72 (s, 3H, N-CH₃)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 386 (0.5) [M + Na]⁺, 364 (0.9) [M - H]⁺, 316 (0.5), 288 (1.5), 263 (25) [C₁₇H₁₃N₂S]⁺, 236 (1) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 220 (100), 204 (10) [C₁₅H₁₀N]⁺, 170 (12), 103 (3) [C₆H₁₃N₂]⁺, 77 (20) [C₆H₅]⁺, 57 (47) [C₃H₇N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	57.44	5.39	7.73
Gef.	57.30	5.25	7.67

6.4 Synthese chiraler Sulfane vom Pyrrolidin-Typ

6.4.1 2-Chlormethylpyrrolidin (**14.1** (S)/**15.1** (R))

14.1: Die Synthese erfolgt modifiziert nach [150]. 0.49 mL (506 mg, 5 mmol) (S)-2-(Hydroxymethyl)-pyrrolidin werden in Et₂O_{abs.} mit 2 mL 6 molarem isopropanolischen Chlorwasserstoff versetzt und nach 1 h am Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 mL THF_{abs.} aufgenommen, bei 0 °C mit 2 mL (3.26 g, 28 mmol) Thionylchlorid versetzt und anschließend auf Rückfluss erhitzt für 3 h, wobei sich die Lösung schwarz färbt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, in etwa 30 mL MeOH gelöst, mit etwa 800 mg Aktivkohle versetzt und unter Rückfluss (73 - 76 °C) gekocht. Es wird noch heiß filtriert. Hier ist bereits die Lösung nur noch schwach gelblich gefärbt, so dass auf dreimaliges Kochen mit Aktivkohle verzichtet und die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt wird. Der Rückstand wird einmal in EtOH umkristallisiert und liefert dann farblose Kristalle. 340 mg, (2.18 mmol). Ausb.: 44 %.

15.1: Dieselbe Ansatzgröße wie bei **14.1**. Ausb.: 230 mg (1.5 mmol). Ausb.: 30 %

C₅H₁₀NCl x HCl (119.61 + 36.46 (156.07))

Schmelzpunkte 136 – 137 °C (**14.1**), 131 (**15.1**), Lit. [150]: 137 – 138 °C (**14.1**)

[α]_D²⁰ + 12.4 ° (**14.1**), - 12.1 ° (**15.1**) (c = 1.8, CH₂Cl₂), Lit. [150]: + 11.9 ° (**14.1**) (c = 1.8, CH₂Cl₂)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 10.2 (s, b, 1H, NH₂), 9.72 (s, b, 1H, NH₂), 4.09 (dd, 1H, ²J = 11.1, ³J = 6.5, S-CH₂), 3.95 (s, b, 1H, Pyr-2-H), 3.88 (dd, 1H, ²J = 11.1, ³J = 5.4, Ch-S-CH₂), 3.46 (3.46 (m, b, 2H, Pyr-5-H), 2.25 (m, 1H, ³J = 4.9, ³J = 7.0, Pyr-3-H), 2.05 (m, 1H, Pyr-3-H), 1.91 (m, 2H, Pyr-4-H)

EI-MS_{70 eV/N.N °C} 121 (11) [M³⁷Cl - H]⁺•, 119 (28) [M³⁵Cl - H]⁺•, 84 (43) [C₅H₁₀N]⁺, 70 (100) [C₄H₈N]⁺, 56 (47) [C₃H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (14.1)	Gef. (15.1)
C	38.48	38.45	38.25
H	7.12	7.06	7.04
N	8.98	8.90	8.82

6.4.2 3-Phenyl-2-(pyrrolidin-2-ylmethylsulfanyl)chinolin (**14B** (S)/**15B** (R))

14B: Zu 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 160 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 4 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 312 mg (2 mmol) **14.1** x Hydrochlorid hinzugefügt und auf 75 °C erhitzt und weitere 5 h bei dieser Temperatur reagieren gelassen. Nach kurzem Abkühlen wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und dreimal mit je etwa 80 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Die 0.9 g Rückstand werden zweimal flashchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 97 + 3/98 + 2). Die erhaltenen 150 mg (0.47 mmol, Ausb.: 23 %) werden mit 45 mg (0.5 mmol) Oxalsäure gefällt. C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (S) (320.47 + 90.04 + 4.51 (415.02))

15B: Dieselbe Ansatzgröße wie bei **14B**. Ausb.: 190 mg Öl (0.58 mmol), 29 %.

C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (R) (320.47 + 90.04 (410.51))

Schmelzpunkte 183 – 185 °C (**14B**), 176 – 179 °C (**15B**)

[α]_D²⁰ + 51.0 ° (**14B**), - 52.65 ° (**15B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 8.01 (d, 1H, ³J = 7.1, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, ³J = 7.4, Ch-7-H), 7.56 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H 5 Ph-H), 4.10 (m, 1H, Pyr-2-H), 3.74 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 4.4, S-CH₂), 3.54 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 7.8, S-CH₂), 3.50 – 3.33 (m, 2H, Pyr-5-H), 2.32 (m, 1H, Pyr-3-H), 2.15 (m, 1H, Pyr-4-H), 2.05 (m, 1H, Pyr-4-H), 1.95 (m, 1H, Pyr-3-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 321 (48) [M + H]⁺, 250 (6), [C₁₆H₁₂NS]⁺, 238 (28) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (18) [C₁₅H₁₀N]⁺, 149 (5), 84 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 70 (53), 56 (15)

EI-MS_{70eV/75 °C} 320 (8) [M]⁺•, 287 (14), 273 (66), 251 (70), 237 (32) [C₁₅H₁₁NS]⁺, 218 (13), 204 (33) [C₁₅H₁₀N]⁺, 83 (33) [C₅H₉N]⁺, 70 (100) [C₄H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (14B)		Ber.	Gef. (15B)
C	64.36	64.53	C	63.66	63.95
H	5.41	5.18	H	5.47	5.41
N	6.82	6.97	N	6.75	6.46

6.4.3 2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (**14C** (S)/**15C** (R))

14C: Zu 90 mg (0.28 mmol) **14B** in 2 mL Acetonitril werden 0.12 mL Formaldehydlösung (37 %, 1.4 mmol) und 30 mg (0.45 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Nach ³/₄ h hat das Edukt komplett abreagiert, so dass tropfenweise mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion versetzt wird. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in 20 mL 1 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Die 110 mg des erhaltenen bräunlichen Öles werden flashchromatographiert (11 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98 + 2) und die erhaltenen sauberen Fraktionen einmal durch eine mit Sand gefüllte Fritte D4 filtriert. Ausb.: 70 mg Öl, 0.21 mmol, 75 %. Es wird mit 20 mg Oxalsäure gefällt.

15C: 120 mg (0.375 mmol) **15B**, 38 mg (0.6 mmol) Natriumcyanoborhydrid, 160 µL (1.88 mmol) Formaldehydlösung, 4 mL Acetonitril. Ausb.: 80 mg Öl (0.24 mmol), 64 %. C₂₁H₂₂N₂S x C₄H₄O₄ (334.5 + 116.07 (450.57))

Schmelzpunkte 144 – 145 °C (**14C** und **15C**)

$[\alpha]_{408}^{20}$ + 19.6 ° (**14C**), - 20.1 ° (**15C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.04 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, $^3J = 8.3$, Ch-8-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.76 („dt“, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.56 („dt“, 1H, $^3J = 6.2$, Ch-6-H), 7.52 – 7.42 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.91 – 3.80 („m“, 2H, CH-S-CH₂, Pyr-5-H), 3.75 (m, b, 1H, Pyr-2-H), 3.59 (dd, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J = 5.9$), S-CH₂), 3.23 (m, 1H, Pyr-5-H), 3.16 (s, 3H, N-CH₃), 2.43 (m, 1H, Pyr-3-H), 2.20 – 1.95 (m, 3H, Pyr 3,4-H),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 335 (50) [M + H]⁺, 236 (4) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (4) [C₁₅H₁₀N]⁺, 98 (100) [C₆H₁₂N]⁺, 84 (31) [C₅H₁₁N]⁺, 70 (8), 44 (12)

CHN

	Ber.	Gef. (15C)	Gef. (14C)
C	66.64	66.50	66.60
H	5.83	5.81	5.68
N	6.22	6.16	6.24

6.4.4 3-Phenyl-2-(piperidin-3-ylsulfanyl)chinolin (**14NP**)

Synthese und Aufreinigung siehe 6.1.4.2. Nebenprodukt, isoliert ca. 50 mg, gefällt mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH/Et₂O. C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (320.47 + 90.04 (410.51))

Schmelzpunkt 171 – 174.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.00 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.96 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (d, 1H, $^3J = 8.0$, $^4J = 0.7$, Ch-5-H), 7.75 („dt“, 1H, $^3J = 7.5$, $^4J = 0.7$ Ch-7-H), 7.52 („t“, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-6-H), 7.48 – 7.41 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.42 (m, 1H, Pipe-3-H), 3.88 (dd, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J = 3.4$, Pipe-2-H_{aq.}), 3.33 (d, 1H, $^2J = 12.5$, Pipe-6-H_{aq.}), 3.12 – 3.01 (m, 2H, Pipe-2-H_{ax.}, Pipe-6-H_{ax.}), 2.19 (dd, 1H, $^3J = 3.9$, Pipe-4-H_{aq.}), 2.05 – 1.90 (m, 2H, Pipe-5-H), 1.75 (dq, 1H, $^2J = 10.8$, $^3J = 4.6$, Pipe-4-H_{ax.})

EI-MS_{70eV/150 °C} 320 (2) [M]⁺, 276 (1), 262 (3), 238 (74) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (14) [C₁₅H₁₀N]⁺, 83 (100) [C₅H₉N]⁺, 55 (6) [C₄H₇]⁺

6.4.5 (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**16.1**)

1712 mg (14 mmol) (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin x Hydrochlorid werden in 20 mL *tert*-Butanol und 20 mL Wasser unter Eiskühlung mit 3.20 g (14.5 mmol) *tert*-BOC-anhydrid und 1,95 mL (14 mmol) Triethylamin versetzt und 18 h rühren gelassen. Dann wird der Ansatz in 100 mL 10⁻⁴ molare Salzsäure gegossen und dreimal mit 80 mL Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 3.39 g Rohprodukt werden aus EtOAc/PE auskristallisiert über Nacht und ergeben nach Absaugen und Trocknen (Temperatur max. 40 °C!) 2.1 g (11.2 mmol) kristallines Produkt, Ausb.: 80 %. C₉H₁₇NO₃ (187.27)

17.1 (*S*)-Enantiomer siehe 6.4.8

Schmelzpunkte 62 °C (**16.1** und **17.1**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 22.2 ° (**16.1**), + 22.1 ° (**17.1**)

$^1\text{H-NMR}$ -[d]-Chloroform δ 4.45 (m, 1H, $^3J = 4.5$, Pyr-3-H), 3.47 (m, 3H, 2 Pyr-2,5-H), 3.35 (d, b, 1H, $^2J = 12.0$, Pyr-5-H), 1.98 (m, 1H, $^2J = 9.0$, $^3J = 4.6$, Pyr-4-H), 1.92 (m, 1H, Pyr-4-H), 1.46 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 375 (3) $[\text{2M} + \text{H}]^+$, 280 (2) $[\text{M} + \text{Glycerol}]^+$, 266 (4) $[\text{M} + \text{DMSO}]^+$, 188 (21) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 132 (100) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$, 114 (9) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}]^+$, 88 (10) 75 (10), 57 (20) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$

CHN

	Ber.	Gef. (16.1)	Gef. (17.1)
C	57.72	57.94	57.69
H	9.17	9.08	9.08
N	7.48	7.54	7.28

6.4.6 3-Methansulfonyloxypyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

(16.2 (R)/17.2 (S))

16.2: Zu 561 mg (3 mmol) **16.1** in 20 mL Dichlormethan_{abs.} unter Eiskühlung werden 430 μL (3.09 mmol) Triethylamin_{abs.} und 240 μL (3.09 mmol) Methansulfonylchlorid gegeben und 2 h rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 20 mL 10^{-4} molare Salzsäure gegeben und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das vereinigte Dichlormethan wird zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. So werden 890 mg erhalten, die aus EtOAc/PE auskristallisiert werden und 690 mg Produkt liefern. Ausb.: 87 %.

17.2: Ansatzgröße: 410 mg **17.1**, 2.19 mmol, Ausb.: 98 % ohne Umkristallisation. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (265.36)

$^1\text{H-NMR}$ [d₄]-Chloroform δ 5.26 (s, 1H, $^3J = 2.0$, $^3J = 4.3$, Pyr-3-H), 3.67 (d, b, 1H, $^2J = 13.1$, Pyr-4-H), 3.59 (dd, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J = 4.5$, Pyr-2-H), 3.55 (d, b, 1H, $^3J = 8.9$, Pyr-4-H), 3.48 (dt, 1H, $^2J = 10.4$, $^3J = 6.8$, Pyr-2-H), 2.28 (m b, 1H, Pyr-4-H), 2.13 (m, 1H, $^3J = 9.4$, $^3J = 4.7$, Pyr-4-H), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 531 (1) $[\text{2M} + \text{H}]^+$, 266 (4) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 210 (62) $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}]^+$, 192 (21) $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}]^+$, 166 (13) $[\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}]^+$, 114 (39) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}]^+$, 70 (28), 57 (100) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$

6.4.7 (S)-3-(4-Nitrobenzoyloxy)pyrrolidin-1-carbonsäure *tert.*-butylester (17.1.1)

In einem getrockneten Dreihalskolben mit Septum werden unter kontinuierlicher Stickstoffbegasung zu 1.68 g (9 mmol) **16.1**, 6.27 g (23.9 mmol) Triphenylphosphin und 6.02 g (36 mmol) p-Nitrobenzoesäure in Toluol_{abs.} tropfenweise 5.67 mL (36 mmol) Diethylazodicarboxylat dazugegeben, wobei sich der Reaktionsansatz gelblich-orange färbt. Der Ansatz wird 15 h rühren gelassen, bevor er am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in Dichlormethan aufgenommen wird. Nach Abfiltration des unlöslichen Niederschlags und Einengung der Lösung zur Trockne am Rotationsverdampfer werden 12 g Rohprodukt erhalten, die flashchromatographisch vorgereinigt werden (150 g Kieselgel, FM Dichlormethan/Methanol 99 + 1). Die 3 g des erhaltenen vorgereinigten Produktes werden dann nochmals auf gleiche Weise säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.49 g Produkt erhalten, die aus EtOAc/PE auskristallisiert werden können und 0.9 g (2.67 mmol) DC-reines Endprodukt liefern. Ausb.: 30 %. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (336.37)

Schmelzpunkt 111 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4] MeOH δ 8.33 (dd, 2H, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.8$, Ph-3,5-H), 8.23 (dd, 2H, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.8$, Ph-2,6-H), 5.56 (t, 1H, Pyr-3-H), 3.67 (s, b, 1H, Pyr-5-H), 3.59 (m, 2H, Pyr-2-H), 3.52 (m, b, 1H, Pyr-5-H), 2.25 (s, b, 2H, Pyr-4-H), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 695 (1) [2M + Na]⁺, 673 (1) [2M + H]⁺, 359 (2) [M + Na]⁺, 337 (4) [M + H]⁺, 281 (66) [C₁₂H₁₃N₂O₆]⁺, 263 (12) [C₁₂H₁₁N₂O₅]⁺, 237 (3), 150 (16), 137 (24), 114 (36) [C₅H₈NO]⁺, 89 (13) 70 (24), 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.4.8 (S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**17.1**)

1 g **17.1.1** werden mit 20 mL 1,25 molarer NaOH und 20 mL MeOH hydrolysiert über Nacht. Der Ansatz wird in 80 mL Wasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, durch eine Fritte gesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es bleiben 600 mg Rückstand, der nach Auskristallisation 440 mg Produkt liefert. Ausb.: 79 %. Daten siehe 6.4.5

6.4.9 3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**16.3**) (S)/**17.3** (R))

17.3: Zu 519 mg (2.19 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 89 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 2.23 mmol) gegeben und der Ansatz 2 h rühren gelassen. Darauf folgt die Zugabe von 570 mg (2.23 mmol) **17.2**. Der Ansatz wird nur leicht auf 40 °C erwärmt, für 18 h. Der Ansatz wird in Wasser gegossen, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 900 mg Rohprodukt, die flashchromatographiert werden (40 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH 99.5 + 0.5). Nach einmaliger Umkristallisation aus EtOAc/PE werden 480 mg (1.18 mmol) Produkt erhalten. Ausb.: 53 %.

16.3: Aus 2.60 mmol **16.2**, Ausb. (nach Säulen und Kristallisation): 360 mg, 0.88 mmol, 34 %. C₂₄H₂₆N₂O₂S (406.57).

$^1\text{H-NMR}$ [d]-Chloroform δ 8.22 (d, 1H, $^3J = 6.0$, Ch-8-H), 7.88 (s, 1H, Ch-4-H), 7.78 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.71 („t“, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-7-H), 7.55 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 4.82 (t, b, 1H, Pyr-3-H), 4.02 (dd, 1H, $^2J = 11.5$, $^3J = 7.0$, Pyr-5-H), 3.55 – 3.26 (2 s, b, 3H, Pyr-5,2-H), 2.47 (dt, 1H, $^3J = 6.7$, $^3J = 13.2$, Pyr-4-H), 1.98 (dt, 1H, $^3J = 13.2$, $^3J = 6.7$, Pyr-4-H), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 407 (19) [M + H]⁺, 351 (51) [C₂₀H₁₇N₂O₂S]⁺, 333 (11) [C₂₀H₁₅N₂OS]⁺, 238 (58), 155 (7), 137 (17), 113 (10), 69 (15), 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.4.10 3-Phenyl-2-(pyrrolidin-3-ylsulfanyl)chinolin (**17A** (R)/**16A** (S))

17A: 480 mg (1.18 mmol) **17.3** werden in 25 mL 6 molarer Salzsäure und 25 mL EtOAc ½ h lang bei RT gerührt. Danach wird langsam alkalisiert mit 30 mL 3 molarer NaOH, die Phase dreimal mit circa 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigte organische Phase einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung, Filtration und Einengung zur Trockne des Lösemittels bleiben 320 mg Substanz übrig, die flashchromatographiert werden (24 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Ausb.: 210 mg (0.69 mmol), 56 %. 100 mg davon werden mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O.

16A: 0.89 mmol **16.3**, Ausb.: (0.85 mmol) 96 %. C₁₉H₁₈N₂S x C₂H₂O₄ (306.44 + 90.04 (396.48))

Schmelzpunkte 174.5 – 176 °C (**17A**), 175 – 177 °C (**16A**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 86.1 ° (**17A**), - 85.5 ° (**16A**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.97 (d, 1H, $^3J = 6.8$, Ch-8-H), 7.96 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.71 („dt“, 1H, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.4$, Ch-7-H), 7.52 („dt“, 1H, $^3J = 7.9$, $^4J = 0.9$, Ch-6-H), 7.50 – 7.42 (m, 5 Ph-H), 4.62 (qu, 1H, $^3J = 6.9$, Pyr-3-H), 4.10 (dd, $^2J = 12.3$, $^3J = 7.4$, Pyr-2-H), 3.46 (m, 2H, Pyr-5-H), 3.36 (dd, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J = 5.8$, Pyr-2-H), 2.59 (dt, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.4$, Pyr-4-H), 2.09 (dt, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.2$, Pyr-4-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 307 (100) [M + H]⁺, 278 (6) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 238 (25) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (16) [C₁₅H₁₀N]⁺, 70 (10) [C₄H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (17A)	Gef. (16A)
C	63.61	63.62	63.51
H	5.10	5.01	5.08
N	7.06	7.00	7.02

6.4.11 2-(1-Methylpyrrolidin-3-ylsulfanyl)-3-phenylchinolin (**16C** (S)/**17C** (R))

17C: Zu 110 mg (0.34 mmol) **17A** in 3 mL Acetonitril werden 150 μL (1.35 mmol) wässrige 37 % Formaldehydlösung gegeben. Es bildet sich ein weisser Niederschlag, der sich bei Zugabe von 36 mg Natriumcyanoborhydrid auflöst. Nach $\frac{1}{4}$ h werden 3 Tropfen Eisessig zugesetzt und der Ansatz über Nacht gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 50 mL 2 molarer NaOH aufgenommen, dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 120 mg Rückstand, die flashchromatographiert werden (12 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Das Eluat wird in 30 mL Dichlormethan gelöst und zweimal durch einfaches Filter filtriert. Ausb.: 80 mg (0.20 mmol), 74 %.

16C: 0.30 mmol **16A**, Ausb.: (nach Säulen): 55 mg (0.17 mmol) 56 %.

Sowohl **16C** als auch **17C** wird aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) durch Zusatz von Et₂O gefällt. C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (320.47 + 90.04 (410.51))

Schmelzpunkte 194 – 195 °C (**17C**), 179 – 182 °C (**16C**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 93.7 ° (**17C**), -90.7 ° (**16C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.97 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.94 (s, 1H, Ch-4-H), 7.85 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.71 („t“, 1H, $^3J = 7.2$, Ch-7-H), 7.51 („t“, 1H, $^3J = 7.5$, Ch-6-H), 7.50 – 7.40 (m, 5 Ph-H), 4.66 („t“, 1H, $^3J = 6.7$, Pyr-3-H), 4.19 (t b, Pyr-2-H), 3.60 – 3.40 (m, 3H, Pyr-2,5-H), 2.96 (s, 3H, N(CH₃)), 2.69 (dt, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J = 6.7$, Pyr-4-H), 2.13 (dt, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.9$, Pyr-4-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 321 (100) [M + H]⁺, 278 (5) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 238 (8) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (9), 84 (45) [C₅H₁₀N]⁺, 65 (10) [C₄H₃N]⁺, 44 (36) [C₂H₆N]⁺

CHN	Ber.	Gef. (17C)	Gef. (16C)
C	64.36	64.33	64.17
H	5.41	5.35	5.16
N	6.82	6.80	6.69

6.5 Synthese chiraler, offenkettiger Sulfane mit Chiralitätszentrum in 1-Position

6.5.1 (*R*)-Methansulfonsäure-2-*tert.*-butoxycarbonylaminopropylester ((*R*)-7.2)

Zu 1.23 g (7 mmol) (*R*)-(+)-2-(*tert.*-Butoxycarbonylamino)-1-propanol in 10 mL Dichlormethan_{abs.} werden 1 mL (7.21 mmol) Triethylamin und nach Abkühlung auf 0 °C 565 μ L (830 mg, 7.20 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in Wasser gegossen, die wässrige Phase tropfenweise mit konz. Salzsäure angesäuert bis pH 3 – 4 und dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit 10⁻⁴ molarer NaOH und mit Wasser gewaschen, bevor es getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt wird. Nach Auskristallisation des erhaltenen Öles aus EtOAc/PE werden 1.60 g (6.32 mmol) farblose Nadeln erhalten. Ausb.: 90 %. C₉H₁₉NO₅S (253.35)

Schmelzpunkt 38 – 39 °C

$[\alpha]_D^{20}$ - 5.1 ° (c = 0.7)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 4.60 (s, b, 1H, N-H), 4.22 (dd? b, 1H, S-O-CH₂), 4.15 (dd, 1H, ²J = 10.0, ³J = 4.2, S-O-CH₂), 3.97 (s, b, 1H, CH₂-C(CH₃)H-N), 3.03 (s, 3H, CH₃-S), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)), 1.24 (d, 3H, ³J = 6.8, CH₃-CH-N)

EI-MS_{70eV/70 °C} 253 (0.3) [M]⁺, 238 (0.6) [C₈H₁₆NO₅S]⁺, 223 (0.1), 180 (3) [C₅H₁₀NO₄S]⁺, 144 (32) [C₇H₁₄NO₂]⁺, 111 (1) [C₂H₇O₃S]⁺, 102 (11), 88 (30), 84 (9), 79 (8) [CH₃O₂S]⁺, 57 (100) [C₄H₉]⁺

CHN	C	H	N
Ber.	42.66	7.57	5.53
Gef.	42.55	7.43	5.53

6.5.2 (*R*)-[1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester ((*R*)-7.3)

Zu 1.30 g (5.5 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 220 mg (60 % Suspension, 5.5 mmol) Natriumhydrid gegeben und der Ansatz 2 h gerührt. Danach werden 900 mg **7.2** dazugegeben und der Ansatz über Nacht bei 40 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Et₂O ausgeschüttelt, der Ether etwas am Rotationsverdampfer eingengt, PE (etwa ¼ des Volumens an Et₂O) hinzugegeben und die organische Phase dreimal mit Wasser gegengeschüttelt. Nach Trocknen, Filtrieren und Einengung am Rotationsverdampfer werden 1.6 g Rohprodukt erhalten, welches flashchromatographiert wird (100 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 99.5 + 0.5). Das saubere Eluat wird einmal

aus EtOAc/PE auskristallisiert und liefert 560 mg Produkt. Ausb.: 40 %. $C_{23}H_{26}N_2O_2S$ (394.56)

Schmelzpunkt 96 - 98 °C Lit.: 86 – 87 °C [135]

$[\alpha]_D^{20}$ + 18.29 °

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.91 (s, 1H, Ch-4-H), 7.76 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.73 (t, 1H, $^3J = 7.3$, Ch-7-H), 7.53 (t, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-6-H), 7.49 (s, 5H, 5 Ph-H), 4.06 (s, b, 1H, S-CH₂), 3.79 (s, b, 1H, N-CH-CH₃), 3.50 (dd, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J = 3.8$, S-CH₂), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.26 (d, 3H, $^3J = 3.6$, -CH₂-C(CH₃)H-N

EI-MS_{70eV/240 °C} 394 (2) [M]⁺•, 337 (1) [C₁₉H₁₇N₂OS]⁺, 321 (8) [C₁₉H₁₇N₂OS]⁺, 262 (28), 251 (100) [C₉H₁₉NO₅S]⁺, 238 (17) [C₈H₁₆NO₅S]⁺, 237 (68) [C₁₅H₁₁N₂S]⁺, 204 (22) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (5), 111 (1) [C₂H₇O₃S]⁺, 151 (2), 102 (1), 88 (3), 84 (9), 77 (3) [C₆H₅]⁺, 57 (34) [C₄H₉]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	70.01	6.66	7.10
Gef.	70.17	6.86	6.92

6.5.3 (*R*)-1-Methyl-2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin ((*R*)-**7A**)

(*R*)-**7A**: 460 mg (1.17 mmol) (*R*)-**7.3** werden in 10 mL 6 molarer Salzsäure und 13 mL EtOAc 1 h gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 3 molarer NaOH alkalisiert, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die Dichlormethanphase einmal mit 30 mL 10⁻⁴ molarer Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen, Filtrieren und Einengung zur Trockne bleiben 310 mg schwach gelb gefärbtes Öl (Ausb.: 90 %) zurück, welches direkt mit 115 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH unter Zusatz von Et₂O gefällt wird.

rac-**7A**: 240 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 6 mmol) werden in 20 mL DMF_{abs.} suspendiert unter Eiskühlung. Nach Zusatz von 382 mg (3 mmol) *rac*-2-Aminopropanthiol x hydrochlorid wird 2 h rühren gelassen, 720 mg (3 mmol) **2** zugesetzt und auf 80 °C erhitzt und 5 h gerührt. Darauf wird der Ansatz in 50 mL Eiswasser gegossen, dreimal mit ca. 100 mL EtOAc ausgeschüttelt und die vereinigte organische Phase zweimal mit Wasser gegengeschüttelt. Nach Trocknung, Absaugen und Einengung zur Trockne wird 1.4 g öliges Rohprodukt erhalten, welches über eine 4 mm Platte am Chromatotron aufgereinigt wird.(Chloroform/MeOH 98 + 2, dann unter NH₃-Begasung). Die 420 mg, die nach Einengung des Eluats zur Trockne erhalten werden, werden in Et₂O/MeOH aufgenommen und mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt. Ausb. 110 mg (0.29 mmol), 10 %.

(*S*)-**7A**: siehe *rac*-**7A**. Ansatzgröße. 3 mmol Variation: (*S*)-2-Aminopropanthiol x hydrochlorid. Extraktion mit Chloroform. Erhaltenen werden 1.1 g gelbliches Öl. Reinigung 4 mm Platte, Chromatotron (FM Chloroform, zuerst rein, dann unter NH₃-Begasung). Ausb.: 400 mg (1.36 mmol), 45 % Öl, welches mit Oxalsäure (als Oxalat (1:1) aus MeOH unter Zusatz von Et₂O gefällt wird C₁₈H₁₈N₂S x C₂H₂O₄ (294.43 + 90.04 (384.47))

Schmelzpunkte 178.5 °C (*R* und *S*), 179 – 183 °C (*rac*-**7A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 36.35 ° (*R*); + 35.64 ° (*S*)

1H -NMR [d₄]-MeOH δ 8.03 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.98 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.72 (ddd, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.55 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.77 (m, 1H, $^3J = 6.6$, N-CH-CH₃), 3.62 (dd, 1H, $^2J = 14.4$,

$^3J = 5.4$, S-CH₂), 3.50 (dd, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J = 6.7$, S-CH₂), 1.45 (d, 3H, $^3J = 6.7$, N-CH-CH₃)

FAB+-MS_{DMSO/Glycerol} 295 (100) [M + H]⁺, 278 (33) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 251 (7) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 238 (30) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (11) [C₁₅H₁₀N]⁺, 155 (15), 138 (19), 65 (11) [C₆H₅]⁺, 58 (6) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)	Gef. (rac)
C	62.48	62.45	62.30	62.28
H	5.25	5.42	5.11	5.29
N	7.29	7.19	7.25	7.41

6.5.4 Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**7B**)

1. Schritt: intermediäre Amidbildung (zu N-[1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]formamid)

(S)-**7.4**: Zu 370 μ L (9.6 mmol) Ameisensäure werden 740 μ L (7.8 mmol) Acetanhydrid gegeben und 3 h auf 75 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT werden 840 mg (2.85 mmol) (S)-**7.A** in etwa 5 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst dazugegeben und über Nacht rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird in 50 mL ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Dabei werden 680 mg (2.1 mmol) weisses, festes Produkt erhalten. Ausb.: 74 %.

Ansatz für (R)-**7.4**: 2.79 mmol (R)-**7.A**, Ausb.: 80 %. C₁₉H₁₈N₂OS (322.44)

2. Schritt: Reduktion des Amids

(S)-**7B**: Zu 680 mg (2.10 mmol) (S)-**7.4** in 20 mL THF_{abs.} werden 170 mg (4.20 mmol) Natriumborhydrid gegeben und der Ansatz abgekühlt auf 0 °C. Bei dieser Temperatur werden tropfenweise 533 mg Iod (in 5 mL THF_{abs.} gelöst) zugefügt unter kontinuierlicher N₂-Begasung und dann auf Rückfluss (ca. 85 °C) erhitzt. Nach 3 h Reaktionszeit wird der Ansatz abgekühlt, 10 mL MeOH unter Eiskühlung zugesetzt und ½ h rühren gelassen. Weiterhin werden 10 mL 3 molare Salzsäure zugesetzt und nochmals 2 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird der Ansatz alkalisiert mit 20 mL 3 molarer Natronlauge und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung, Filtration und Einengung zur Trockne werden 800 mg Substanzgemisch erhalten, die flashchromatographiert werden (65 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakbegast}). Die sauberen Fraktionen liefern 310 mg (1 mmol) (S)-**7B** als Base (Ausb.: 48 %), die mit 105 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt werden.

Ansatz für (R)-**7B**: 2.24 mmol **7.4**, Ausb.: 210 mg (R)-**7B** (0.68 mmol) Öl, 30 %. Die Fällung erfolgt mit Oxalsäure aus MeOH unter Zusatz von Et₂O.

C₁₉H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (308.46 + 90.04 (398.50))

Schmelzpunkte 134 – 136 °C (R), 138 – 140 °C (S)

$[\alpha]_D^{20}$ - 13.8 ° (R), + 12.6 ° (S)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.01 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.99 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-5-H), 7.74 (ddd, 1H, $^3J = 7.1$, Ch-7-H), 7.53 (m, 1H, Ch-6-H), 7.51 – 7.43 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.74 (dd, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 5.3$, CH-S-CH₂), 3.63 (q, 1H, $^3J = 6.3$, C(CH₃)H-N), 3.53 (dd, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.1$, S-CH₂), 2.84 (s, 3H, NHCH₃), 1.45 (d, 3H, $^3J = 6.5$, C(CH₃)H-N)

EI-MS_{70eV/110 °C} 308 (2) [M]⁺, 278 (0.6) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 262 (2), 251 (55) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 236 (18) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (12) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (4), 102 (1), 77 (2) [C₆H₅]⁺, 72 (20), 58 (100) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)
C	63.29	63.21	63.12
H	5.58	5.56	5.49
N	7.03	7.05	6.99

6.5.5 Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**7C**)

(S)-**7C**: Zu 80 mg (0.27 mmol) (S)-**7A** in 3 mL Acetonitril werden 0.11 mL wässrige 37 % Formaldehydlösung und 28 mg (0.75 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben und 1 h rühren gelassen. Nach 1 h wird tropfenweise Eisessig zugesetzt bis zur neutralen Reaktion und noch 3 h gewartet. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen, dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert, das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Nach Einengung zur Trockne werden 100 mg Öl erhalten, welches flashchromatographiert wird (10 g Kieselgel, FM (Dichlormethan/MeOH). Die sauberen Fraktionen liefern 90 mg (0.28 mmol) Öl welches zweimal in Dichlormethan filtriert wird über drei Filterschichten. Ausb.: 100 %. Es wird mit Oxalsäure gefällt aus MeOH/Et₂O.

Ansatz für (R)-**7C**: 70 mg (0.24 mmol) (R)-**7A**. Ausb.: 50 mg, (0.15 mmol), 63 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.49 + 90.04 (412.53))

Rac-**7C**: 460 mg (1.56 mmol) rac-**7A**, 450 mg (15 mmol) Formaldehydlösung 37%, 283 mg (4.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Reinigung per Chromatotron FM Dichlormethan/MeOH 100/0- 96/4_{Ammoniakbeg.}. Ausb.: 180 mg (0.56 mmol) 31%.

Schmelzpunkte 119.5 – 121.5 °C (R), 123 – 127 °C (S), 121 – 124 °C (rac)

[α]_D²⁰ + 36.9 ° (R), - 38.2 ° (S)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.99 (d, 1H, ³J = 6.7, Ch-8-H), 7.98 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.73 (ddd, 1H, ³J = 6.6, Ch-7-H), 7.55 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.98 (dd, 1H, ²J = 14.0, ³J = 4.6, S-CH₂), 3.77 (m, 1H, N-CH-CH₃), 3.31 (dd, 1H, ²J = 14.1, ³J = 8.4, S-CH₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.46 (d, 3H, ³J = 6.5, N-CH-CH₃)

FAB+-MS_{DMSO/m-NBAI} 323 (100) [M + H]⁺, 278 (69) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 262 (6) [C₁₇H₁₂NS]⁺, 236 (18) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (14) [C₁₅H₁₀N]⁺, 154 (8), 86 (71) [C₅H₁₂N]⁺, 72 (47) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)	Gef. (rac)
C	64.05	64.07	63.91	63.71
H	5.88	5.92	5.82	5.94
N	6.79	6.77	6.58	6.80

6.5.6 2-(*tert.*-Butoxycarbonylamino)-1-butanol (**6.1**)

(*S*)-**6.1** Zu 890 mg (10 mmol) (*S*)-(+)-2-Amino-1-butanol werden in 20 mL Dichlormethan unter Eiskühlung 2.18 g (10 mmol) *tert.*-BOC-anhydrid gegeben und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit 10^{-4} molarer NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Öl wird aus EtOAc/PE auskristallisiert und die erhaltenen weissen Nadeln vorsichtig bei 30 °C getrocknet. Ausb.: 1.08 g (5.71 mmol), 57 %. $C_9H_{19}NO_3$ (189.29)

(*R*)-**6.1**: 1.80 g (20.2 mmol) (*R*)-(-)-2-Amino-1-butanol, 6.44 g BOC-anhydrid. Ausb.: 0.8 g (4.23 mmol), 21 %.

Schmelzpunkt 43.5 °C (*S*), 43 – 44 °C (*R*)

$[\alpha]_D^{20}$ - 27.4 ° (*S*), + 27.4 ° (*R*)

1H -NMR [d]-Chloroform δ 3.67 (m, 1H, CH_2-OH), 3.56 (m, 2H, CH_2-OH , $N-CH(CH_2)_2$), 1.56 (ddq, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J = 1.6$, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.50 – 1.40 (m, 1H, CH_3-CH_2), 0.91 (t, 3H, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 379 (2) $[2M + H]^+$, 268 (3) $[M + DMSO]^+$, 212 (3) $[M + Na]^+$, 190 (33) $[M + H]^+$, 135 (100) $[C_5H_{12}NO_3]^+$, 90 (59) $[C_4H_{12}NO]^+$, 75 (10), 57 (33) $[C_4H_9]^+$

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)
C	57.10	56.98	56.93
H	10.14	10.02	10.09
N	7.40	7.30	7.28

6.5.7 Methansulfonsäure-2-*tert.*-butoxycarbonylaminobutylester (**6.2**)

(*S*)-**6.2** Zu 1.08 g (5.71 mmol) (*S*)-**6.1** in Dichlormethan_{abs.} werden 864 μ L (628 mg, 6.22 mmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und der Ansatz auf 0 °C abgekühlt. Dann werden 480 μ L (6 mmol) Methansulfonsäurechlorid hinzugefügt und der Ansatz 2 h gerührt. Der Ansatz wird auf 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird je einmal mit 1 molarer Salzsäure, ges. Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ausb.: 1.50 g (5.61 mmol), 98 % Öl. Das Öl wird aus EtOAc/PE auskristallisiert und liefert farblose Nadeln.

(*R*)-**6.2**: 0.8 g (4.23 mmol) (*R*)-**6.1**, 340 μ L (4.37 mmol) Methansulfonsäurechlorid, 640 μ L (4.6 mmol) Triethylamin, Ausb.: 0.94 g (3.5 mmol) 83 %.

$C_{10}H_{21}NO_5S$ (267.38)

Schmelzpunkt 45 – 52 °C ((*S*), Sinterung), 46 – 47 °C (*R*)

$[\alpha]_D^{20}$ - 35.8 ° (*S*), + 35.1 ° (*R*)

1H -NMR [d₆]-DMSO δ 4.09 (dd, 1H, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.2$, $CH_2-OSO_2^-$), 4.04 (dd, 1H, $^2J = 10.0$, $^3J = 6.4$, $CH_2-OSO_2^-$), 3.56 (m, 1H, $N-CH(CH_2)_2$), 1.48 (ddq, 1H, $^2J = 13.6$, $^3J = 2.1$, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.40 – 1.30 (m, 1H, CH_3-CH_2), 0.85 (t, 3H, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 535 (2) [2M + H]⁺, 290 (2) [M + Na]⁺, 268 (8) [M + H]⁺, 212 (100) [C₆H₁₄NO₅S]⁺, 194 (15) [C₆H₁₂NO₄S]⁺, 168 (91) [C₅H₁₄NO₃S]⁺, 116 (47), [C₅H₁₀NO₂]⁺, 102 (20) [C₅H₁₀O₂]⁺, 79 (40), 72 (46) [C₄H₈O]⁺, 57 (83) [C₄H₉]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)
C	44.92	44.98	44.60
H	7.93	7.62	8.02
N	5.24	5.24	5.10

6.5.8 [1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester

(6.3)

(S)-**6.3**: Zu 711 mg (3 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Darauf wird der Ansatz mit 601 mg (S)-**6.2** versetzt und auf 45 °C erwärmt und 5 h rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit einem Et₂O/Hexan-Gemisch (4 + 1) extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 1.5 g Rückstand, der flashchromatographiert wird (75 g Kieselgel, Dichlormethan). Die sauberen Fraktionen liefern 600 mg (1.47 mmol) Produkt (Ausb.: 49 %), welches aus EtOAc/PE auskristallisiert wird und 160 mg farblose Kristalle (15 %) liefert.

(R)-**6.3**: 864 mg (3.64 mmol) **3**, 0.94 g (3.64 mmol) **6.2**, 150 mg Natriumhydrid, Säule für 1.36 g, 100 g Kieselgel Ausb.: 0.95 g (2.32 mmol) 64 %

C₂₄H₂₈N₂O₂S (408.59)

Schmelzpunkt 116 – 118 °C (S), 121 – 122 (R)

[α]_D²⁰ + 58.5 ° (S), - 57.8 ° (R)

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.06 (s, 1H, Ch-4-H), 7.94 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, ³J = 8.6, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, ³J = 7.2, Ch-7-H), 7.56 – 7.42 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 6.80 (d, 1H, ³J = 8.7, N-H), 3.70 – 3.52 (m + dd, 2H, ³J = 4.1 S-CH₂, N-CH(CH₂)₂), 3.07 (dd, 1H, ²J = 13.0, ²J = 13.0, ³J = 8.5, S-CH₂), 1.58 (dq, 1H, ²J = 13.8, ³J = 7.2, CH₂-CH₃), 1.48 (m, 1H, ³J = 7.3, CH₂-CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (t, 3H, ³J = 7.3 CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 409 (0.6) [M + H]⁺, 391 (2), 335 (41) [C₂₀H₁₉N₂OS]⁺, 236 (10) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (9) [C₁₅H₁₀N]⁺, 157 (11), 98 (62) [C₅H₈NO]⁺, 84 (100) [C₄H₆NO]⁺, 79 (52), 57 (11) [C₄H₉]⁺

CHN

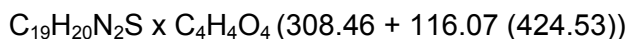
	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)
C	70.55	70.28	70.82
H	6.92	6.71	6.89
N	6.86	6.74	6.61

6.5.9 1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propylamin (**6A**)

(S)-**6A**: 220 mg (0.54 mmol) (S)-**6.3** werden in 10 mL EtOAc und 10 mL 6 molarer Salzsäure gerührt. Nach 1 h wird langsam durch Zugabe von 3 molarer NaOH alkalisiert und der Ansatz einmal mit 30 mL EtOAc und dreimal mit 50 mL Et₂O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und einmal durch 2 doppelt gelegte Filter filtriert. Die Auswaage des Kolbens nach Einengung zur Trockne ergibt 60 mg Öl (Ausb.: 36 %, 0.19 mmol), welches mit 37 mg Maleinsäure gefällt wird aus MeOH unter Zusatz von Et₂O und 61 mg weißen Niederschlag liefert.

(R)-**6A**: 1.2 g (2.93 mmol) (R)-**6.3** (aus zwei Versuchen) Ausb.: 810 mg (2.63 mmol) 90 %. Fällung mit 340 mg (2.93 mmol) Maleinsäure wie bei (S)-**6A**

rac **6A**: Zu 240 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 6 mmol) in 20 mL DMF_{abs.} werden 424 mg (3 mmol) 2-Aminobutanthiol x Hydrochlorid gegeben, 2 h gerührt und mit 720 mg (3 mmol) **2** versetzt. Anschließend wird auf 75 °C erhitzt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wird nach Abkühlung auf RT in 100 mL Wasser gegossen und dreimal mit etwa 80 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal gegengeschüttelt mit Wasser, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 1,5 g Rohprodukt werden per Chromatotron über eine 4 mm Platte aufgereinigt (FM Chloroform/MeOH 98/2) und liefern so 680 mg (Ausb.: 74 %, 2.2 mmol) eines klaren gelblichen Öles, welches in Et₂O_{abs.} gelöst und mit Maleinsäure in EtOH_{abs.} als Maleat (1:1) gefällt wird. Erhalten werden 240 mg weisser kristalliner Niederschlag.



Schmelzpunkte 134 – 136 °C (R und S), 143 – 145 °C (*rac*-**6A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 51.8 ° (R), + 54.2 ° (S)

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.01 (d, 1H, ³J = 9.8, Ch-8-H), 8.00 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 8.2, Ch-5-H), 7.74 (ddd, 1H, ³J = 8.6, Ch-7-H), 7.55 – 7.44 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 6.22 (s, 2H, Maleinsäure-2,3-H), 3.83 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 4.1, Ch-S-CH₂), 3.58 (m, 1H, ³J = 4.1, ³J = 6.8, N-CH(CH₂)₂), 3.38 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 7.2, Ch-S-CH₂), 1.85 (dq, 2H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃), 1.15 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 309 (100) [M + H]⁺, 292 (20) [C₁₉H₁₈NS]⁺, 238 (13) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (9), 91 (14) [C₇H₇]⁺, 78 (13), 65 (10), 51 (11)

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)	Gef. (<i>rac</i>)
C	65.07	64.68	65.04	64.68
H	5.71	5.71	5.68	5.73
N	6.60	6.48	6.65	6.63

6.5.10 Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]amin (**6C**)

(R)-**6C**: Zu 100 mg (0.32 mmol) (R)-**6A** in 5 mL Acetonitril werden nacheinander 260 µl wässrige 37 % Formaldehydlösung und 60 mg (0.95 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Nach 1 h wird tropfenweise mit Eisessig bis zur neutralen Reaktion versetzt und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ausb.: 110 mg (0.32 mmol), 100

% . Dieses Öl wird per FC gereinigt (12 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98.5 + 1.5, Dauer 3 h, 250 mL Lösemittelverbrauch). Das Eluat wird jeweils zweimal in Dichlormethan über 2 doppelt gelegte Filter filtriert. Die 60 mg (0.18 mmol), Ausb.: 56 % Öl werden mit 25 mg Maleinsäure aus MeOH durch Zusatz von Et₂O gefällt.

Ansatz für (S)-**6C**: 0.39 mmol, Ausb.: 110 mg (0.33 mmol), 84 %.

rac- **6C**: Ansatz: 460 mg (1.4 mmol) *rac*-**6A** (erhalten nach Ausschütteln der Mutterlauge der Fällung von 6.1.6.15). Die Reinigung der erhaltenen 480 mg erfolgt am Chromatotron mit einer 4 mm Platte (Chloroform/Eisessig 100 + 1//Chloroform/Eisessig/MeOH 99 + 1 + 1//Chloroform MeOH 99 + 1 bis 92 + 8). Das erhaltene gelbe Öl (100 mg, 0.30 mmol, Ausb.: 20 %) wird in Et₂O/MeOH aufgenommen und mit 2 mL Maleinsäure 50 % in EtOH_{abs.} gefällt Ausb.: 50 mg (0.11 mmol, 7.4 %).

C₂₁H₂₄N₂S x C₄H₄O₄ (336.52 + 116.07 (452.59))

Schmelzpunkte 131.5 – 133.5 (*R*), 130 – 132 (*S*), 150 – 153 °C (*rac*-**6C**)

[α]_D²⁰ - 7.4 ° (*R*), + 7.6 ° (*S*)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, ³J = 7.4, Ch-7-H), 7.57 – 7.47 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 6.22 (s, 2H, Maleinsäure-2,3-H), 3.74 (dd, 2H, ³J = 8.2, ⁴J = 12.6, S-CH₂-) 3.57 (m, 1H, N-CH(CH₂)₂), 2.98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.97 (ddq, 1H, ³J = 2.6, ³J = 7.5, CH₂-CH₃), 1.84 (ddq, 1H, ³J = 2.6, ³J = 7.4, ⁴J = 15.2, CH₂-CH₃), 1.21 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 309 (100) [M + H]⁺, 292 (20) [C₁₉H₁₈NS]⁺, 238 (13) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (9), 91 (14) [C₇H₇]⁺, 78 (13), 65 (10), 51 (11)

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)	Gef. (<i>rac</i>)
C	66.34	66.17	65.97	65.90
H	6.25	6.10	6.14	5.89
N	6.19	6.07	6.15	6.35

6.5.11 *N*-[1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]formamid (**6.4**)

(*R*)-**6.4**: 50 µL Ameisensäure (1.3 mmol) und 100 µL Acetanhydrid (1.05 mmol) werden 3 h lang auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT werden 130 mg (0.40 mmol) (*R*)-**6A** in 2 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst zugefügt und der Ansatz nach 2 h rühren bei RT in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Es wird dreimal mit etwa 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ausb.: 140 mg. 100 %.

Ansatz für (*S*)-**6.4**: 2.5 mmol, Ausb.: 700 mg, 2.08 mmol, 83 %. Beide Enantiomere kristallisieren bei der Einengung am Rotationsverdampfer zur Trockne spontan aus. C₂₀H₂₀N₂OS (346.47)

Schmelzpunkte 175 – 176 °C (*S*), 165 – 167 °C (*R*)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 8.14 (s, 1H, N-CO-H). 7.97 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-8-H), 7.78 („dt“, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.57 (t, 1H, ³J = 7.5, Ch-6-H), 7.53 – 7.43 („s“, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.22 (m, b, 1H, S-CH₂-C(HCH₂)-N), 3.92 (m, b, 1H, S-CH₂-CH(CH₂)-N), 3.45 (dd, 1H, ²J = 14.3, ³J = 4.1, S-CH₂-CH(CH₂)-N), 1.80 (m, 2H, S-CH₂-CH(CH₂)-N), 1.00 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃)

EI-MS_{70 eV/50 °C} 336 (6) [M]⁺•, 307 (4) [C₁₈H₁₅N₂OS]⁺, 279 (19) [C₁₇H₁₃N₂S]⁺, 251 (72) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 236 (46) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (36) [C₁₅H₁₀N]⁺, 167 (44), 149 (100), 113 (21), 97 (22)

6.5.12 Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]amin (**6B**)

(*R*)-**6B**: (*R*)-**6.4** wird ohne weitere Aufreinigung nach Trocknen über Nacht an der Ölpumpe in 20 mL THF_{abs.} gelöst und bei RT mit 32 mg (0.86 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Der Ansatz wird auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 105.6 mg (0.42 mmol) I₂, in 5 mL THF_{abs.} gelöst, versetzt und anschließend auf Rückflusstemperatur (ca. 85 °C) erhitzt für 5 h. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Der Ansatz wird auf RT abgekühlt, mit 10 mL MeOH vorsichtig versetzt und nochmals auf Rückflusstemperatur erhitzt über Nacht (Beobachtung: Rotfärbung). Der Ansatz wird dann in 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit 50 mL Et₂O ausgeschüttelt. Der Ether wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Auswaage 180 mg braunes Öl. Dieses wird flashchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98.5 + 1.5). Ausb.: 50 mg (0.16 mmol) 47 %. Beide Enantiomere werden aus MeOH durch Zusatz von Et₂O mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) auskristallisiert. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.52 + 90.04 (412.56))

Ansatz für (*S*)-**6B**: 690 mg (2.05 mmol) (*S*)-**6.4**, Ausb. (roh): 230 mg (0.71 mmol), 35 %.

Schmelzpunkte 157 – 159 °C (*R*), 156 – 158 °C (*S*)

[α]_D²⁰ - 42.24 ° (*R*), + 41.86 ° (*S*)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.00 (s, 1H, Ch-4-H), 7.99 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, ³J = 8.0, ⁴J = 0.8, Ch-5-H), 7.74 („dt“, 1H, ³J = 5.7, Ch-7-H), 7.53 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.80 (dd, 1H, ²J = 14.8, ³J = 4.8, S-CH₂), 3.61 (dd, 1H, ²J = 14.8, ³J = 6.0, S-CH₂), 3.47 (m, 1H, N-CH(CH₂)₂), 2.84 (s, 3H, N-H(CH₃)), 1.92 (ddq, 1H, ²J = 12.9, ³J = 7.4, ³J = 2.0, CH₂-CH₃), 1.83 (m, 1H, CH₂-CH₃), 1.12 (t, 3H, ³J = 7.4, CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 323 (42) [M + H]⁺, 321 (45) [C₂₀H₂₁N₂S]⁺, 290 (17) [C₁₉H₁₆NS]⁺, 289 (62), 275 (45), 238 (35) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (35) [C₁₅H₁₀N]⁺, 187 (30), 91 (33) [C₇H₇]⁺, 79 (68), 69 (55), 57 (100) [C₄H₉]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)
C	64.05	63.90	64.42
H	5.88	5.74	5.89
N	6.79	6.71	6.89

6.6 Synthese chiraler, offenkettiger Sulfane mit Chiralitätszentrum in 2-Position

6.6.1 (1*R*,2*RS*)-2-Chlor-*N*-(1-phenylethyl)propionamid (**5.1**)

Zu 1.17 mL (9 mmol) (*R*)-1-Phenylethylamin (99 % ee) in 20 mL Dichlormethan_{abs.} und 1.39 mL (10 mmol) Triethylamin_{abs.} werden 1.02 mL (10 mmol) 2-Chlor-propionsäurechlorid gegeben und 3 h bei RT rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 50 mL 10⁻³ molare Salzsäure gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die

Dichlormethanphase wird einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten wird ein weißer Feststoff. Ausb.: 1.88 g, 9 mmol, 100 %. $C_{11}H_{14}NOCl$ (211.71)

El-MS_{70 eV/60 °C} 213 (10) $[M - ^{37}Cl]^+$, 211 (32) $[M - ^{35}Cl]^+$, 198 (3) $[C_{10}H_{11}NO^{37}Cl]^+$, 196 (10) $[C_{10}H_{11}NO^{35}Cl]^+$, 176 (89) $[C_{11}H_{14}NO]^+$, 147 (8) $[C_9H_9NO]^+$, 133 (11), 120 (33), 105 (100) $[C_8H_9]^+$, 91 (26) $[C_7H_7]^+$, 77 (24) $[C_5H_5]^+$, 44 (12)

6.6.2 (1*R*,2*R*)-(N-(1-Phenylethyl)-2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (5.2)

Zu 711 mg (3 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 626 mg (3 mmol) (1*R*,2*RS*)-**5.1** dazugefügt und die Lösung auf 80 °C erhitzt und über Nacht rühren gelassen. Danach wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit etwa 70 mL EtOAc extrahiert. Das EtOAc wird am Rotationsverdampfer (40 °C/10 mbar) am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/PE (70 + 30) aufgenommen und dreimal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 1.3 g des gelben Öles werden flashchromatographiert (Rf 0.27 + 0.25) [200 g Kieselgel, FM EtOAc/Hexan 25/75 (500 mL), 27.5/72.5 (500 mL), 30/70 (500 mL), 32.5/67.5 (500 mL)]. Erhalten werden 450 mg weisser Feststoff, der einmal umkristallisiert wird aus EtOAc/Hexan. Erhalten werden 300 mg (0.73 mmol) reines Diastereomer. Ausb.: 49 %. $C_{26}H_{24}N_2OS$ (412.57)

Schmelzpunkt 144 – 146 °C

$[\alpha]_D^{20}$ + 251 ° (c = 1.19)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.95 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 („t“, 2H, ³J = 7.8, Ch-8,5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.54 – 7.44 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ch-Ph-H), 7.25 – 7.15 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.94 (q, 1H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CO), 4.72 (q, 1H, ³J = 7.4, N-CH(CH₃)-Ph), 1.49 (d, 3H, ³J = 7.4, N-CH(CH₃)-Ph), 1.35 (d, 3H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CO)

El-MS_{70 eV/130 °C} 412 (29) $[M]^+$, 379 (1), 291 (44) $[C_{15}H_{13}NOS]^+$, 265 (47), 238 (100) $[C_{15}H_{12}NS]^+$, 204 (47) $[C_{15}H_{10}N]^+$, 175 (89) $[C_{11}H_{13}NO]^+$, 137 (8), 105 (23) $[C_8H_9]^+$, 77 (8) $[C_5H_5]^+$

CHN

	C	H	N
Ber.	75.69	5.88	6.79
Gef.	75.47	5.99	6.72

6.6.3 (1*R*,2*R*)-(1-Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5.3)

Zu 590 mg (1.43 mmol) (1*R*;2*R*)-**5.2** in 20 mL THF_{abs.} werden bei RT 119 mg (2.2 mmol) Natriumborhydrid gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 362 mg (2.1 mmol) Iod in 5 mL THF_{abs.} gelöst zugefügt und der Ansatz auf RT erwärmt. Es wird noch bis zur möglichst weitgehenden Entfärbung gerührt und anschließend auf Rückfluss (85 °C) erhitzt. Nach 6 h werden nochmal 50 mg (1.34 mmol) Natriumborhydrid zugefügt. Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und der Ansatz mit 10 mL MeOH versetzt. Nach ½ h Rühren werden 10 mL 1 molarer Salzsäure zugefügt und der Ansatz wiederum auf Rückfluss erhitzt. Nach 2 h wird der Ansatz in 50 mL Wasser gegossen, mit 3 molarer NaOH alkalisiert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird einmal gegengeschüttelt mit Wasser, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 600 mg Öl werden

flashchromatographisch gereinigt (Säule 70 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 30/70). Ausb.: 310 mg Öl (0.77 mmol, 54 %) (für weitere Umsetzung sauber genug). C₂₆H₂₆N₂S (398.59)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.95 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.77 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.51 (t, 1H, ³J = 7.0, Ch-6-H), 7.48 („s“, 5H, 5 Ch-Ph-H), 7.25 – 7.15 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.33 (m, 1H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂), 4.22 (q, 1H, ³J = 6.6, N-CH(CH₃)-Ph), 3.20 (dd, 1H, ²J = 12.1, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.13 (dd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 5.4, S-CH(CH₃)-CH₂), 1.55 (d, 3H, ³J = 6.8, N-CH(CH₃)-Ph), 1.42 (d, 3H, ³J = 7.1, S-CH(CH₃)-CH₂)

EI-MS_{70 eV/130 °C} 398 (1) [M]⁺•, 293 (13) [C₁₈H₁₇N₂S]⁺, 265 (16) [C₁₇H₁₅NS]⁺, 250 (16) [C₁₆H₁₂NS]⁺, 236 (17) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (15) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (3) [C₁₁H₁₄NO]⁺, 161 (100) [C₁₁H₁₅N]⁺, 146 (12), 105 (56) [C₈H₉]⁺, 91 (8) [C₇H₇]⁺, 77 (7) [C₅H₅]⁺

6.6.4 (1*R*,2*R*)-Methyl-(1-phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin

(5.4)

Zu 310 mg (0.78 mmol) (1*R*,2*R*)-**5.3** in 5 mL Acetonitril werden 116 µL 37 % wässrige Formaldehydlösung gegeben sowie 78 mg (1.25 mmol) Natriumcyanoborhydrid und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Es werden 7 Tropfen Eisessig zugefügt und nochmals über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 20 mL 2 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 300 mg Öl, welches flashchromatographiert wird (30 g Kieselgel, FM: EtOAc_{Ammoniakges.}/PE 15 + 85). Ausb.: 160 mg Öl (0.39 mmol, 50%) (für weitere Umsetzung sauber genug) C₂₇H₂₈N₂S (412.62)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.87 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 9.7, Ch-8-H), 7.82 (dd, 1H, ³J = 8.1, ⁴J = 0.7, Ch-5-H), 7.65 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.1, Ch-7-H), 7.51 – 7.41 (m, 5H, Ch-6-H, Ch-Ph-2,3,5,6H), 7.32 (m, 2H, Ph-2,6-H), 7.25 – 7.18 (m, 4H, Ph-3,4,5-H, Ch-Ph-4-H), 4.34 (m, 1H, ³J = 6.8, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.75 (d, b, 1H, ³J = 6.8, N-CH(CH₃)-Ph), 2.70 (s, b, 1H, S-CH(CH₃)-CH₂), 2.42 (m, b, 1H, S-CH(CH₃)-CH₂), 2.31 (s, 3H, N-CH₃), 1.34 (d, 6H, ³J = 7.1, N-CH(CH₃)-Ph, S-CH(CH₃)-CO)

EI-MS_{70 eV/130 °C} 412 (0.3) [M]⁺•, 332 (0.1), 307 (0.9) [C₁₉H₁₉N₂S]⁺, 291 (0.3) [C₁₈H₁₅N₂S]⁺, 265 (2) [C₁₇H₁₅NS]⁺, 236 (9) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (9) [C₁₅H₁₀N]⁺, 175 (100) [C₁₂H₁₇N]⁺, 161 (10) [C₁₁H₁₅N]⁺, 148 (26), 105 (78) [C₈H₉]⁺, 77 (7) [C₅H₅]⁺, 44 (13)

6.6.5 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (**5B**)

(*R*)-**5B**: Zu 160 mg (0.39 mmol) (1*R*,2*R*)-**5.4** in 10 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} (frisch destilliert!) werden 85 µL (0.78 mmol) ACE-Cl gegeben und der Ansatz auf Rückfluss (90 °C) erhitzt. Nach 5 h wird die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 20 mL MeOH versetzt und 1 h bei 50 °C rühren gelassen. Die Lösung wird in 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 80 mg Öl werden per FC gereinigt (10 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} (200 mL)). Ausb.: 40 mg, 0.13 mmol, 33 % Öl, welches mit Oxalsäure gefällt wird.

(*S*)-**5B**: Zu 250 mg (0.78 mmol) (*S*)-**5C** in 15 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden 170 µL (1.56 mmol) ACE-Cl gegeben und der Ansatz auf Rückfluss (ca 90 °C) erhitzt. Nach 4 h wird die Lösung am Rotationsverdampfer am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und

der Rückstand mit 20 mL MeOH versetzt und 1 h bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wird in 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 300 mg Öl werden flashchromatographiert (30 g Kieselgel, FM: Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakbegast} 95 + 5). Der Inhalt der sauberen Fraktionen wird in Dichlormethan aufgenommen und über drei Filterschichten filtriert. Ausb.: 60 mg, 0.19 mmol, 25 %. Das Öl wird aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) unter Zusatz von Et₂O ausgefällt. C₁₉H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (308.46 + 90.04 (398.50))

Schmelzpunkte 201 – 204.5 °C (*R*), 200 – 204 °C (*S*)

$[\alpha]_D^{20}$ + 54.4 ° (*R*), - 53.6 ° (*S*)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (d, 1H, ³J = 9.7, Ch-8-H), 8.01 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, ³J = 7.1, Ch-7-H), 7.56 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H 5 Ph-H), 4.65 (m, b, 1H, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.36 (m, b, 2H, S-CH(CH₃)-CH₂), 2.80 (s, 3H, N(CH₃)), 1.49 (d, 3H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (57) [M + H]⁺, 278 (21) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 233338 (20) [C₁₅H₁₂N₂S]⁺, 204 (10) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺, 44 (31) [C₂H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)
C	63.29	63.17	63.15
H	5.58	5.55	5.62
N	7.03	6.90	6.98

6.6.6 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (**5C**)

(*R*)-**5C**: 50 mg (0.16 mmol) (*R*)-**5B** werden in 3 mL Acetonitril mit 65 µL 37 % wässriger Formaldehydlösung und ca 20 mg Natriumcyanoborhydrid versetzt und 1 h rühren gelassen. Danach werden 4 Tropfen Eisessig zugesetzt und noch 2 h gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wird über Nacht an der Ölpumpe (0.2 mbar) getrocknet und das Produkt mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) ausgefällt. Ausb.: 17 mg (0.05 mmol), 33 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.49 + 90.04 (412.53))

(*S*)-**5C**:

1. Schritt: 383 mg (3 mmol) (*S*)-2-Amino-propanthiol werden mit 240 mg (6 mmol) Natriumhydrid in 20 mL DMF_{abs.} versetzt. Nach 2 h Deprotonierungszeit wird bei RT 720 mg (3 mmol) **2** zugesetzt und der Ansatz auf 70 °C erhitzt. Nach 5 h Reaktionszeit wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (66 + 34) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung, Filtration und Einengung zur Trockne werden 900 mg Substanz erhalten, welche per FC gereinigt werden (Säule 40 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Ausb.: 480 mg (1.63 mmol), 54 %. Diese werden mit 170 mg Oxalsäure gefällt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O.

2. Schritt: 280 mg (0.95 mmol) 2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propylamin werden mit 410 µL wässriger 37 % Formaldehydlösung und 96 mg Natriumcyanoborhydrid in 5 mL Acetonitril versetzt und 1 h rühren gelassen. Der Ansatz wird dann mit 7 Tropfen Eisessig versetzt und noch 3 h rühren gelassen. Anschliessend wird der Ansatz am

Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt und der Rückstand in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die Dichlormethanphase einmal mit Wasser gewaschen, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die erhaltenen 290 mg Öl werden flashchromatographiert (Säule 30 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoia}kbegast). Ausb.: 80 mg (0.25 mmol), 26 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.49 + 90.04 + 9.01 (421.54))

Schmelzpunkte 176.0 – 177.0 °C (R), 180 – 182 °C (S)

$[\alpha]_D^{20}$ + 52.8 ° (R) , - 52.1 ° (S)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.75 („dt“, 1H, ³J = 7.6, Ch-7-H), 7.55 („t“, 1H, ³J = 7.3, Ch-6-H), 7.52 – 7.44 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.65 (q, 1H, ³J = 6.9, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.54 (dd, 1H, ²J = 12.9, ³J = 7.8, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.44 (dd, 1H, ²J = 12.9, ³J = 6.5, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.06 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.50 (d, 3H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 323 (94) [M + H]⁺, 278 (62) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (32) [C₁₅H₁₂N₂S]⁺, 204 (26) [C₁₅H₁₀N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₂N]⁺, 71 (25), 59 (38) [C₃H₉N]⁺, 45 (49) [C₂H₇N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Ber.	Gef. (S)
C	62.68	62.83	64.05	63.94
H	5.99	5.94	5.88	5.72
N	6.64	6.46	6.79	6.70

6.6.7 *rac*-2-Brom-*N,N*-dimethylbutansäureamid (**11.1**)

Zu 1.67 mL (3.18 g, 10 mmol) *rac*-2-Brombutansäurebromid (90 %, techn.) in 20 mL THF_{abs.} werden langsam unter Eiskühlung 10 mL (20 mmol) 2 molare methanolischer Dimethylaminlösung gegeben und 3 h rühren gelassen. Bei Einengung des Reaktionsansatzes bildet sich ein weißer Niederschlag von *N,N*-Dimethylammoniumbromid, welcher abgesaugt wird. Nach Stehenlassen der Mutterlauge über Nacht wird aus 10⁻⁴ molarer Salzsäure das Produkt dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen. Darauf wird das Dichlormethan getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die 1.7 g erhaltenen Öl werden mittels Flashchromatographie (FM Dichlormethan/MeOH 98 + 2, 34 g Kieselgel) getrennt. Erhalten werden 1.5 g Öl (7.73 mmol). Ausb.: 77 %. C₆H₁₂BrNO (194.09)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 4.33 (t, 1H, ³J = 7.3, CH₂-CH-Br), 3.08 (s, b, 3H, N(CH₃)_{trans}), 3.00 (s, b, 3H, N(CH₃)_{cis}), 2.15 (m, 1H, ²J = 14.4, ³J = 7.1, CH₃-CH₂), 2.03 (m, 1H, ³J = 7.3), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.3, CH₃-CH₂)

EI-MS_{70 eV/35 °C} 195 (1.3) [M (⁸¹Br)]⁺•, 193 (1.3) [M (⁷⁹Br)]⁺•, 167 (7) [C₄H₈⁸¹BrNO]⁺, 165 (7) [C₄H₈⁷⁹BrNO]⁺, 154 (6) [C₄H₉⁸¹BrO]⁺, 152 (6) [C₄H₉⁷⁹BrO]⁺, 135 (6), 123 (4) [C₃H₆⁸¹Br]⁺, 121 (4) [C₃H₆⁷⁹Br]⁺, 114 (21) [C₆H₁₂NO]⁺, 101 (6), 72 (100) [C₃H₆NO]⁺, 55 (17) [C₃H₃O]⁺, 41 (50)

6.6.8 *rac*-*N,N*-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butansäureamid (**11.2**)

Zu 593 mg (2.5 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 100 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 2.5 mmol) zugesetzt und 2 h rühren gelassen. Es werden 485 mg (2.5 mmol) **11.1** hinzugefügt und der Ansatz 15 h bei 80 °C erhitzt. Danach wird der Ansatz in 50 mL

Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert, welches einmal mit Wasser gewaschen wird. Nach Trocknung, Abfiltration und Einengung zur Trockne werden 1.25 g blutrotes Öl erhalten, welches mittels Rotationschromatographie gereinigt wird (4 mm Platte, FM PE/EtOAc 75 + 25, Ammoniakbegasung). Ausb.: 790 mg farbloses Öl, 2.25 mmol, 90 %. $C_{21}H_{22}N_2OS$ (350.50)

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.97 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.86 (s, 1H, Ch-4-H), 7.80 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.75 – 7.68 (m, 2H, Ch-7,6-H), 7.63 – 7.45 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.33 (s, 3H, $N(CH_3)_{trans}$), 3.05 (s, 3H, $N(CH_3)_{cis}$), 2.74 (t, 1H, $^3J = 5.6$, Ch-S-CH), -2.14 (m, 1H, $^3J = 7.3$, S-CH- CH_2 - CH_3), 1.94 (m, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH- CH_2 - CH_3), 1.08 (t, 3H, $^3J = 7.3$, CH_2 - CH_3)

FAB⁺-MS _{DMSO/m-NBA} 373 (3) [M - Na]⁺, 350 (36) [M - H]⁺, 306 (100) [C₁₉H₁₈N₂S]⁺, 292 (7) [C₁₉H₁₆NS]⁺, 278 (48) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (32) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (28) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (31) [C₃H₆NO]⁺

6.6.9 *rac*-Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (**11**)

200 mg (0.5 mmol) **11.2** werden in 30 mL THF_{abs.} vorgelegt, bei RT auf einmal mit 47 mg (1.26 mmol) Natriumborhydrid versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 145 mg (0.57 mmol) Iod, in einer Spritze in 5 mL THF_{abs.} gelöst, zugegeben. Dieser Prozess dauert etwa 20 min, bei kontinuierlich Gasentwicklung und Entfärbung der Lösung auftritt. Der Reaktionsansatz wird langsam auf RT erwärmt und dann auf Rückflusstemperatur (ca. 85 °C) erhitzt. In der Siedehitze kommt es zur Ausfällung von Natriumiodid. Nach 5 h Reaktionszeit wird wiederum auf 0 °C gekühlt und mit gesättigter Natriumchloridlösung der Ansatz abreagiert. Es wird auf 40 °C erwärmt, ½ h gerührt und dann der Ansatz dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene gelb gefärbte Öl wird flashchromatographiert (20 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 98 + 2) und die 130 mg, die daraus erhalten werden, nochmals über eine 2 mm Platte mit einem Chromatotron gereinigt. Ausb.: 120 mg Öl, 0.36 mmol, 63%. $C_{19}H_{20}N_2S \times C_2H_2O_4$ (308.46 + 90.04 (398.50)). Das Öl wird mit einem 10 % Überschuss von Oxalsäure als Oxalat (1:1) unter Zusatz von Et₂O gefällt.

Schmelzpunkt 200 – 203 °C

1H -NMR [d₄]-MeOH δ 8.04 (s, 1H, Ch-4-H), 7.96 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.76 (t, 1H, $^3J = 3.9$, Ch-7-H), 7.58 – 7.45 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.57 (s, b, 1H, Ch-S-CH), 3.52 (d, 2H, $^3J = 7.0$, S-CH- CH_2 -N), 3.06 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 1.92 (s b, 1H, S-CH- CH_2), 1.71 (q, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH- CH_2), 1.06 (t, 3H, $^3J = 7.0$, CH_2 - CH_3)

FAB⁺-MS _{DMSO/m-NBA} 309 (50) [M + H]⁺, 292 (11) [C₁₉H₁₆NS]⁺, 238 (46) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (21) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (13) [C₄H₁₀N]⁺

6.7 Synthese chiraler Sulfane mit Chiralitätszentren in 1- und 2-Position

6.7.1 *rac*-3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (**10.1**)

Zu einer Suspension von 711 mg (3 mmol) von **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol) gegeben. Nach 2 h werden 0.30 mL (3 mmol) *rac*-3-Chlorbutan-2-on hinzugefügt, auf 35 °C erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Bei der

rotationschromatographischen Trennung über eine 4 mm Platte werden 920 mg klares gelbliches Öl erhalten. Ausb.: 99 %. $C_{19}H_{17}NOS$ (307.43)

1H -NMR [d_6]-DMSO δ 8.12 (s, 1H, Ch-4-H), 7.96 (d, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 7.3$, Ch-5-H), 7.76 (dd, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.57 – 7.49 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.72 (q, 1H, $^3J = 7.2$, S-C(HCH₃)-CO), 2.37 (s, 3H, CO-CH₃), 1.40 (d, 3H, $^3J = 7.2$, S-C(HCH₃))

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 308 (100) [M + H]⁺, 290 (7), [C₁₉H₁₆NS]⁺, 264 (31) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (49) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 95 (21), 67 (25), (63) [C₃H₃O]⁺

6.7.2 *rac*-(1*R*,2*R*/1*S*,2*S*)-Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)-propyl]amin (**10**)

Zu 900 mg (2.93 mmol) **10.1** und 0,25 g Molsieb 3 Å in 20 mL EtOH_{abs.} werden 1.5 mL Dimethylaminlösung (3 mmol), 0.2 g (3.3 mmol) Eisessig und 125 mg Natriumcyanoborhydrid (2 mmol) gegeben und 18 h bei RT rühren gelassen. Danach werden nochmals 130 % der vorher zugesetzten Mengen dazugegeben: 1.9 mL Dimethylaminlösung, 0.26 g Eisessig und 170 mg Natriumcyanoborhydrid. Der Ansatz wird weitere 24 h rühren gelassen. Nach Abfiltration des Molsiebs wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 20 mL 2 molarer Salzsäure aufgenommen und einmal mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Phase wird alkalisiert mit 25 mL 2 molarer Natronlauge und dreimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen (Et₂O + EtOAc) werden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und filtriert. Die 0,5 g gelblich gefärbten Öles, das nach Einengung zur Trockne des Dichlormethans erhalten wird, werden über eine 4 mm Platte rotationschromatographisch getrennt (FM Dichlormethan/PE 10/90 bis 40/60). Es werden 0.4 g (1.19 mmol, 41 %) Base erhalten, die als Oxalat (1:1) mit Oxalsäure gefällt werden aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. $C_{21}H_{24}N_2S \times C_2H_2O_4$ (336.52 + 90.04 (426.56))

Schmelzpunkt 164 – 166 °C

1H -NMR [d_4]-MeOH δ 8.03 (s, 1H, Ch-4-H), 7.99 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.76 (dt, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.55 (dt, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.52 – 7.46 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.71 („q“, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH(CH₃)-C), 3.76 („q“, 1H, $^3J = 6.7$, CH(CH₃)-N(CH₃)₂), 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.47 (d, 6H, $^3J = 6.4$, SC(HCH₃)C(HCH₃)N(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (100) [M + H]⁺, 292 (7), [C₁₉H₁₈NS]⁺, 236 (9) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 100 (70) [C₆H₁₄N]⁺, 72 (27) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	64.76	6.16	6.56
Gef.	64.71	6.33	6.55

6.8 Synthese von Benzylaminderivaten

6.8.1 2-Chlor-*N*-(1-phenylethyl)acetamid (**22.1** (S)/**27.1** (R))

22.1: Zu 1.21 g (10 mmol) (S)-Phenyl-ethyl-amin (99 % ee) in 20 mL Dichlormethan_{abs.} werden 1.67 mL (12 mmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und auf 0°C abgekühlt. Nach ½ h werden 0.88 mL (11 mmol) Chloracetylchlorid langsam dazugetropft und für 3 h bei RT

rühren gelassen. Der Ansatz wird in 100 mL 1 molare Salzsäure gegossen und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit 50 mL 0.3 molarer NaOH und Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Erhalten werden 1.82 g (9.2 mmol) Öl, welches beim weiteren Trocknen an der Ölpumpe kristallisiert. Ausb.: 92 %

27.1: Ansatzgröße wie bei **22.1** (*R*)-Phenyl-ethyl-amin (99 % ee). Ausb.: 1.98 g (10 mmol), 100 %.

Bei Umkristallisation von **27.1** verschlechtert sich die CHN, so dass nur das **22.1** vollständig charakterisiert werden kann. C₁₀H₁₂CINO (197.68)

Schmelzpunkte 99 – 101 °C (**22.1** und **27.1**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 119 ° (589 nm (**22.1**))

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.62 (d, 1H, ³J = 7.6, N-H), 7.36 – 7.30 (m, 4H, Ph-2,3,5,6-H), 7.24 (m, 1H, ³J = 6.0, ⁴J = 2.6, Ph-4-H), 4.91 („q“, 1H, ³J = 7.2, Ph-CH(CH₃)), 4.07 (s, 2H, Cl-CH₂CO), 1.36 (d, 3H, ³J = 7.0, Ph-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/30 °C} 199 (6) [M-³⁷Cl]⁺•, 197 (23) [M-³⁵Cl]⁺•, 184 (4) [C₉H₉³⁷CINO]⁺, 182 (12) [C₉H₉³⁵CINO]⁺, 162 (100) [C₁₀H₁₂NO]⁺, 120 (34) [C₈H₁₀N]⁺, 106 (61) [C₇H₈N]⁺, 105 (36) [C₈H₉]⁺, 91 (14) [C₇H₇]⁺, 77 (26) [C₆H₅]⁺,

CHN

	C	H	N
Ber.	60.75	6.13	7.09
Gef. 22.1	60.59	5.94	7.13

6.8.2 *N*-(1-Phenylethyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (**22.2** (*S*)/**27.2** (*R*))

22.2: Zu 355 mg (1.50 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 60 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 1.5 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 297 mg (1.5 mmol) **22.1** zugefügt und auf 70 °C erhitzt für 5 h. Anschliessend wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt und der Ansatz in Et₂O/Hexan (75 + 25) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die erhaltenen 550 mg Öl werden per FC gereinigt (1. Säule 60 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 99 + 1; 2.Säule EtOAc/Hexan 15 + 85). So konnte keine Aufreinigung erzielt werden, so dass ein Kristallisationsversuch aus MeOH/Et₂O/Hexan probiert wird. Erhalten werden 310 mg (0.78 mmol) einer kristallinen Fällung. Ausb.: 52 %

27.2: Ansatz 720 mg (3 mmol) **3**, 590 mg (3 mmol) **27.1** 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol), Natriumiodid kat. Menge. Ausb. (nach Säulen und Filtration des Eluats zweimal in Dichlormethan durch drei Filterschichten): 1050 mg (2.63 mmol), 88 %. C₂₅H₂₂N₂OS (398.54)

Schmelzpunkte 120 – 125 °C (Zers.) (**22.2**), 121 – 123 °C (**27.2**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 11.7 ° (**27.2**) (c = 0.21), + 20.5 ° (**22.2**) (c = 0.21)

$[\alpha]_{420}^{20}$ - 69.2 ° (**27.2**), + 85.7 ° (**22.2**)

$[\alpha]_{408}^{20}$ - 86.5 ° (**27.2**), + 106 ° (**22.2**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_6]-DMSO δ 8.67 (d, 1H, $^3J = 7.9$, N-H), 8.09 (s, 1H, Ch-4-H), 7.91 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, Ch-7-H), 7.57 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5-Ch-Ph-H), 7.30 (d, 2H, Ph-2,6-H), 7.24 (m, 2H, Ph-3,5-H), 7.18 (t, 1H, $^3J = 6.8$, $^4J = 0.8$, Ph-4-H), 4.91 („qu“, 1H, $^3J = 7.2$, Ph-CH(CH₃)), 4.03 (d, 1H, $^2J = 14.9$, S-CH₂-CO), 3.97 (d, 1H, $^2J = 14.6$, S-CH₂-CO), 1.37 (d, 3H, $^3J = 7.0$, Ph-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/120 °C} 398 (5) [M]⁺•, 293 (1) [C₁₇H₁₃N₂OS]⁺, 277 (2) [C₁₇H₁₁NO]⁺, 250 (16) [C₁₆H₁₂NS]⁺, 238 (22) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (7) [C₁₅H₁₀N]⁺, 197 (27), 182 (13), 162 (100) [C₁₀H₁₂NO]⁺, 132 (4), 120 (49), 106 (73) [C₇H₈N]⁺, 105 (22) [C₈H₉]⁺, 91 (21) [C₇H₇]⁺, 77 (43) [C₅H₅]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (27.2)	Gef. (22.2)
C	75.34	75.38	75.10
H	5.58	5.60	5.25
N	7.03	7.16	6.95

6.8.3 1-(Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**22B** (S)/**27B** (R))

22B: 310 mg (0.78 mmol) **22.2** und 65 mg (1.72 mmol) Natriumborhydrid werden in 20 mL THF_{abs.} auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam tropfenweise 198 mg (1.56 mmol) Iod (in 5 mL THF_{abs.} gelöst) zugefügt. Anschliessend wird bei RT bis zur möglichst vollständigen Entfärbung gerührt und dann auf Rückfluss erhitzt. Nach 5 h wird der Ansatz auf RT abgekühlt, mit 10 mL MeOH versetzt und über Nacht rühren gelassen. Die Lösung färbt sich himbeerrot, entfärbt sich aber später wieder. Der Ansatz wird abgekühlt auf RT, vorsichtig mit 25 mL ca. 1 molarer Salzsäure versetzt und nochmals für 3 h auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in Wasser gegossen, alkalisiert mit 20 mL 3 molarer Natronlauge und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 300 mg Rohprodukt, welches per FC gereinigt wird (30 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Die sauberen Fraktionen enthalten 180 mg Öl. Ausb.: 60 %, 0.47 mmol. Dieses Öl wird aus MeOH mit 50 mg Oxalsäure auskristallisiert.

27B: 500 mg (1.26 mmol) **27.2**, 100 mg (2.65 mmol) Natriumborhydrid, 320 mg (1.26 mmol) Iod. Ausb.: 180 mg (0.47 mmol), 37 % Öl. Beide Enantiomere werden aus MeOH mit Oxalsäure ausgefällt. C₂₅H₂₄N₂S x C₂H₂O₄ (384.56 + 90.04 (474.60))

Schmelzpunkte 192 – 194 °C (**22B**)

[α]₄₀₈²⁰ - 66.1 (**27B**) (c = 0.5 *), + 88.3 (**22B**) (c = 0.23 *)

[α]₄₂₀²⁰ - 52.42 (**27B**), + 58 (**22B**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_6]-DMSO δ 7.94 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-8-H), 7.78 (d, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, Ch-7-H), 7.51 („dt“, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-6-H), 7.47 – 7.40 (m, 7H, 5 Ch-Ph-H, Ph-2,6-H), 7.38 – 7.30 (m, 3H, Ph-3,4,5-H), 4.47 (q, 1H, $^3J = 6.8$, Ph-CH(CH₃)), 3.55 („m“, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH₂), 3.48 („m“, 1H, Ch-S-CH₂), 3.38 („m“, 1H, CH₂-NH-CH(CH₃)), 3.29 („m“, 1H, CH₂-NH-CH(CH₃)), 1.70 (d, 3H, $^3J = 6.8$, Ph-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/120 °C} 384 (5) [M]⁺•, 355 (0.5), 264 (6) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 238 (100) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (19) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (4), 147 (57) [C₁₀H₁₃N]⁺, 132 (9), 105 (99) [C₈H₉]⁺, 77 (10) [C₅H₅]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (27B)	Gef. (22B)
C	68.33	68.06	68.47
H	5.53	5.53	5.76
N	5.90	5.88	6.01

6.8.4 2-Chlor-*N*-(2-methoxybenzyl)acetamid (**39.1**)

Zu 665 μL (5 mmol) 2-Methoxybenzylamin in 20 mL Dichlormethan_{abs.} bei RT werden 780 μL Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 430 μl (5.25 mmol) Chloracetylchlorid vorsichtig dazugefügt und 5 h rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 100 mL 10⁻² mol/L Salzsäure gegeben und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird noch einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 950 mg (4.45 mmol) Feststoff. Ausb.: 89 %. C₁₀H₁₂ClNO₂ (213.70)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.25 (dt, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 1.6, Ph-4-H), 7.21 (d, 1H, ³J = 7.4, Ph-6-H), 6.96 (d, 1H, ³J = 8.2, Ph-3-H), 6.90 (dt, 1H, ²J = 0.6, ³J = 7.5, Ph-5-H), 4.40 (s, 2H, Cl-CH₂-CO), 4.06 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 3.85 (s, 3H, CH₃O)

FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 236 (9) [M + Na]⁺, 214 (45) [M + H]⁺, 178 (22) [C₁₀H₁₂NO₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺

6.8.5 *N*-(2-Methoxybenzyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (**39.2**)

Zu 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 80 mg (2 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension) und eine katalytische Menge Kaliumiodid gegeben. Nach 2 h werden 430 mg (2 mmol) **39.1** zugefügt und auf 80 °C erhitzt über Nacht. Der Ansatz wird in 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (75 + 25) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 850 mg (2 mmol) fester Rückstand. Ausb.: quantitativ, sauber genug für weiter Umsetzung. C₂₅H₂₂N₂O₂S (414.54)

Schmelzpunkt 124 °C

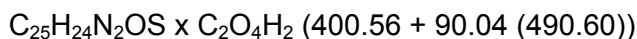
¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.4 (t, 1H, ³J = 5.8, NH), 8.11 (s, 1H, Ch-4-H), 7.96 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-5-H), 7.75 (dt, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 1.0, Ch-7-H), 7.60 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 7.18 (t, 1H, ³J = 7.7, Ph-4-H), 7.14 (d, 1H, ³J = 8.0, Ph-6-H), 6.91 (d, 1H, ³J = 8.1, Ph-3-H), 6.70 (t, 1H, ³J = 7.4, Ph-5-H), 4.24 (d, 2H, ³J = 5.9, N-CH₂-Ph), 4.03 (s, 2H, Ch-S-CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃O)

FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 437 (3) [M + Na]⁺, 415 (43) [M + H]⁺, 278 (100) [C₁₇H₁₂NOS]⁺, 250 (24) [C₁₆H₁₂NS]⁺,

6.8.6 (2-Methoxybenzyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**39B**)

850 mg (2.05 mmol) **39.2** werden bei RT in 30 mL THF_{abs.} gelöst, mit 171 mg (4.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Nach ½ h werden 1.04 g (4.1 mmol) I₂ in 10 mL THF_{abs.} gelöst, zugefügt und anschließend bei RT bis zur möglichst vollständigen Entfärbung gerührt. Der Ansatz wird auf 80 °C erhitzt für 4 h, dann auf RT abgekühlt und vorsichtig mit 10 mL MeOH versetzt. Nach ½ h wird mit 20 mL 3 molarer

Salzsäure vorsichtig versetzt und die Lösung auf Rückfluss erhitzt für 2 h. Dann wird der Ansatz nach Abkühlung in 50 mL 3 molare Natronlauge gegossen und dreimal mit 50 mL Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand (1 g) wird flashchromatographiert (100 g Kieselgel, FM EtOAc//Hexan 30/70). Erhalten werden 380 mg (0.95 mmol) ölige Base. Ausb.: 46 %. Diese wird aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt.



Schmelzpunkt 216 – 219 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.14 (s, 1H, Ch-4-H), 7.98 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.93 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-5-H), 7.76 (t, 1H, ³J = 7.3, Ch-7-H), 7.60 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 7.45 – 7.35 (m, 2H, Ph-4,6-H), 7.06, 1H, ³J = 8.2, Ph-3-H), 6.97 (t, 1H, ³J = 7.4, Ph-5-H), 4.20 (s, 2H, N-CH₂-PH), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.55 (t, 2H, ³J = 7.1, Ch-S-CH₂), 3.30 (t, 2H, ³J = 7.1, CH₂-CH₂-N)

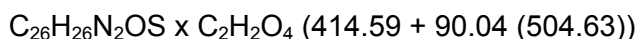
FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 401 (100) [M + H]⁺, 264 (43) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 238 (9) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 121 (77) [C₈H₉O]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	66.10	5.37	5.71
Gef.	66.11	5.11	5.88

6.8.7 (2-Methoxybenzyl)-methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**39C**)

Zu 140 mg (0.35 mmol) **39B** in 6 mL Acetonitril werden 140 µL (1.75 mmol) Formaldehyd 37 % wässrige Lösung gegeben und mit 35 mg (0.56 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 2 h wird tropfenweise Eisessig bis zur neutralen Reaktion zugesetzt und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 20 mL 3 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 140 mg Öl, welches über 17 g Kieselgel (FM Dichlormethan/MeOH 99/1, am Ende unter Ammoniakbegasung des Lösemittels) säulenchromatographisch gereinigt wird. Erhalten werden 130 mg (0.31 mmol) ölige Base. Ausb.: 90 %. 80 mg werden mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH gefällt.



Schmelzpunkt 189 – 192 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.12 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 9.3, Ch-5-H), 7.76 (t, 1H, ³J = 7.3, Ch-7-H), 7.60 – 7.47 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 7.44, (d, 1H, ³J = 7.0, Ph-6-H), 7.36 (t, 1H, ³J = 7.7, Ph-4-H), 7.03 (d, 1H, ³J = 8.2, Ph-3-H), 6.96 (t, 1H, ³J = 7.2, Ph-5-H), 4.16 (s, 2H, N-CH₂-PH), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.57 (s, 2H, Ch-S-CH₂), 3.22 (s, b, 2H, CH₂-CH₂-N), 2.70 (s, 3H, N-CH₃)

FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 415 (100) [M + H]⁺, 264 (53) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 178 (12) [C₁₁H₁₆NO]⁺, 121 (54) [C₈H₉N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	66.64	5.60	5.55
Gef.	66.56	5.56	5.53

6.9 Synthese chiraler Ether

A) *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der primären Amine:* Der entsprechende Aminoalkohol (a) wird in 20 mL DMF_{abs.} vorgelegt und mit der äquivalenten Menge Natriumhydrid (b) versetzt. Nach einer zweistündigen Deprotonierungsphase wird eine äquivalente Menge **2** dazugegeben und auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in Et₂O/Hexan (70 + 30) aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, über eine Fritte abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wird flashchromatographiert über eine Säule mit der etwa 70 – 100 fachen Menge Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}.

B) *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der tertiären Amine:* Das entsprechende primäre Amin (**x.A**) wird in wenigen mL Acetonitril mit der 5-fachen Menge 37 % wässriger Formaldehydlösung (c) und der 1.6-fachen Menge Natriumcyanoborhydrid (d) versetzt. Üblicherweise kann nach 1 h die Reaktion durch tropfenweisen Zusatz von Eisessig beendet werden. Der Ansatz wird ein paar Stunden jeweils offen unter dem Abzug rühren gelassen, bevor er am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt wird. Der Rückstand wird in 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert, welches einmal mit Wasser gewaschen wird. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wird per FC gereinigt.

6.9.1 1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (**23A** (R)/**25A** (S))

Herstellung lt. Allgemeiner Arbeitsvorschrift A (siehe oben); a = 2-Aminopropanol

Ansatz für **23A**: 4 mmol, 956 mg **2**, 300 mg (R)-(a), 160 mg (b). Ausb.: 400 mg Öl (1.44 mmol), 36 %.

25A: 4.18 mmol, 1 g **2**, 170 mg (b), 320 mg (S)-(a). Ausb.: 320 mg (1.19 mmol) Base, 29 %. Beide Enantiomere werden aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (2:1) gefällt. 2 C₁₈H₁₈N₂O x C₂H₂O₄ (2 x 278.37 + 90.04 (646.78))

Schmelzpunkte 196.5 – 198.5 °C (**23A**), 198 – 199 °C (**25A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 12.8 ° (**23A** *), + 15.2 ° (**25A** *)

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.84 (s, 1H, Ch-4-H), 8.20 (d, 2H, ³J = 7.8, Ch-8, 5-H), 8.14 („t“, 1H, ³J = 8.1, Ch-7-H), 7.94 („t“, 2H, ³J = 7.7, Ch-6-H), 7.63 (m, 5H, 5 Ph-H), 5.14 (dd, 1H, ²J = 10.4, ³J = 3.0, C-CH₂-C), 5.01 (dd, 1H, ²J = 10.4, ³J = 6.2, O-CH₂), 4.23 (m, b, 1H, NCH(CH₃)), 1.62 (d, 3H, ³J = 6.8, N-CH-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 279 (39) [M + H]⁺, 222 (100) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (10) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (14), 105 (13), 58 (66) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (23A)	Gef. (25A)
C	70.56	70.49	70.52
H	5.93	5.91	5.73
N	8.66	8.77	8.46

6.9.2 Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (**23C** (R)/**25C** (S))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift B (Seite 120)

Ansatz für **23C**: 1.44 mmol, 400 mg **23A**, 584 μL (c), 150 mg (d). Ausb.: 370 mg Öl (1.29 mmol), 84 %.

25C.: 100 mg (0.37 mmol) **25A**, 190 μL (c), 37.5 mg (d). Ausb.: 90 mg Öl, 0.29 mmol 78 %. Die Fällung als Oxalat (1:1) erfolgt aus MeOH durch Et₂O-Zusatz. C₂₀H₂₂N₂O (306.43 + 90.04 (396.47))

Schmelzpunkte 138.5 – 142 °C (**23C**), 138 – 141 °C (**25C**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 3.4 ° (**23C**), - 4.7 ° (**25C**)

$[\alpha]_{420}^{20}$ + 5.5 ° (**23C**), - 7.1 ° (**25C**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.17 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 („t“, 2H, ³J = 8.0, Ch-8,5-H), 7.88 („t“, 1H, ³J = 8.3, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), 7.62 (dd, 2H, ³J = 7.7, ⁴J = 1.4, Ph-2,6-H), 7.48 (m, 3H, CH-6-H, Ph-H-3,5), 7.41 (m, 1H, Ph-4-H), 4.82 (d, 2H, ³J = 4.6, O-CH₂-C), 3.87 (dq, 1H, ³J = 5.8, ⁴J = 2.2, NCH(CH₃)), 2.78 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.44 (d, 3H, ³J = 6.9, N-CH-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 307 (28) [M + H]⁺, 262 (2) [C₁₈H₁₆NO]⁺, 220 (3) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₂N]⁺, 72 (11) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (23C)	Gef. (25C)
C	66.64	66.65	66.25
H	6.11	5.86	6.10
N	7.06	6.93	7.11

6.9.3 Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (**23B** (R)/**25B** (S))

23B: Zu 210 mg (0.69 mmol) **23C** in 20 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden bei RT 150 μL (1.37 mmol) 1-Chlorethoxycarbonylchlorid gegeben und auf Rückfluss erhitzt. Nach 3 h wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedunstet, der Rückstand in 10 mL MeOH aufgenommen und nochmals 2 h bei 50 °C gerührt. Darauf wird der Ansatz in etwa 50 mL Wasser eingegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedunstet. Die erhaltenen 150 mg Öl werden flashchromatographiert (Säule 13 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Die sauberen Fraktionen enthalten 110 mg Öl. Ausb.: 54 % (0.37 mmol). Das Öl wird aus MeOH mit etwa 50 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt.

25B: 129 μL (3.43 mmol) Ameisensäure und 264 μL (2.78 mmol) Acetanhydrid werden 3 h bei 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 300 mg (1.07 mmol) **25A**, in 5 mL

Dichlormethan_{abs.} gelöst, zugefügt und noch etwa 4 h bei RT rühren gelassen. Danach wird der Ansatz in 50 mL ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung gegossen und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der dabei erhaltene feste Rückstand wird flashchromatographiert (30 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 60/40). Erhalten werden 230 mg fester, weißer Rückstand, welcher weiter umgesetzt wird.

Der Rückstand (0.75 mmol) wird in 10 mL THF_{abs.} gelöst und bei RT mit 60 mg (1.6 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und langsam tropfenweise (jeweils bis zur Entfärbung der Lösung) mit 190 mg (0.75 mmol) Iod, in 5 mL THF_{abs.} gelöst, versetzt. Darauf wird noch bis zur möglichst weitgehenden Entfärbung bei RT gerührt und anschließend auf Rückfluss erhitzt. Nach 4 h Reaktionszeit wird der Ansatz auf RT abgekühlt, versetzt erst vorsichtig mit 10 mL MeOH und anschließend mit 15 mL 1 molarer Salzsäure und wieder auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach 2 h wird die Lösung in Wasser gegossen und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 210 mg Öl werden per FC gereinigt (20 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH). Die sauberen Fraktionen enthalten 110 mg (0.37 mmol) Öl. Ausb.: 49 %. Die Fällung aus MeOH erfolgt mit 40 mg Oxalsäure. C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (292.41 + 90.04 + 4.51 (386.96))

Schmelzpunkte 143.5 – 146 (**23B** und **25B**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 10.9 ° (**23B**), - 12.5 ° (**25B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.19 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 („t“, 2H, Ch-8,5-H), 7.70 – 7.63 (m, 3H, Ch-7,6-H, Ph-4-H), 7.50 – 7.38 (mehrere m, 4H, Ph-H-2,3,5,6-H), 4.88 (dd, 1H, ³J = 3.4, Ch-O-CH₂), 4.64 (dd, 1H, ²J = 12.5, ³J = 6.4, CH-O-CH₂), 3.71 (dq, 1H, ³J = 3.5, ³J = 6.5, N-CH(CH₃)), 2.68 (s, 3H, NH(CH₃)), 1.44 (d, 3H, ³J = 6.9, N-CH-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 293 (16) [M + H]⁺, 222 (8) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (23B)	Gef. (25B)
C	65.18	64.94	65.05
H	5.87	5.93	5.94
N	7.24	7.18	7.23

6.9.4 2-(3-Phenylchinolin-2-yloxy)propylamin **29A** (*R*)/**30A** (*S*)

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift A (Seite 120); a = 1-Aminopropan-2-ol

Ansatz für **29A**: 3 mmol, 717 mg **2**, 225 mg (b), 120 mg (*R*)-(a); Ausb.: 250 mg (0.89 mmol), 30 %

Ansatz für **30A**: 4 mmol, 956 mg **2**, 300 mg (b), 160 mg (*S*)-(a); Ausb.: 130 mg (0.46 mmol), 12 %. Die Fällung beider Enantiomere erfolgt mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₁₈H₁₈N₂O x C₂H₂O₄ (278.37 + 90.04 (368.41))

Schmelzpunkte 157.5 – 159 °C (**29A**), 155 – 157 °C (**30A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 27.1 ° (**29A**), + 27.1 ° (**30A**) (c = 1.23)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (dd, 2H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.4$, Ch-8, 5-H), 7.66 (m, 3H, $^3J = 8.1$, Ch-7-H, Ph-3, 5-H), 7.45 (m, 3H, $^3J = 7.7$, Ch-6-H, Ph-2, 6-H), 7.39 (m, 1H, Ph-4-H), 5.84 (m, 1H, $^3J = 6.4$, $^3J = 3.3$, O-CH-CH₃), 3.35 (dd, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J = 3.1$, C-CH₂-N), 3.23 (dd, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J = 8.3$, C-CH₂-N), 1.47 (d, 3H, $^3J = 6.4$, O-CH-CH₃)

EI-MS_{70 eV/160 °C} 278 (0.4) [M]⁺•, 261 (0.6) [C₁₈H₁₅NO]⁺, 248 (24) [C₁₇H₁₄NO]⁺, 234 (18) [C₁₆H₁₂NO]⁺, 222 (100) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (34) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (6), 165 (7), 57 (32) [C₃H₇N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (29A)	Gef. (30A)
C	65.20	65.27	65.29
H	5.48	5.29	5.38
N	7.60	7.71	7.70

6.9.5 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (**29C** (R)/**30C** (S))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsanweisung B (Seite 120)

Ansatz für **29C**: 160 mg (0.58 mmol) **29A**, 233 μL (c), 61 mg (d); Ausb.: 120 mg (0.39 mmol), 67 %

Ansatz für **30C**: 130 mg (0.47 mmol) **30A**, 190 μL (c) 47.3 mg (d; Ausb.: 90 mg (0.3 mmol), 64 %. Die Fällung erfolgt in MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O.

C₂₀H₂₂N₂O x C₂H₂O₄ (306.43 + 90.04 (396.47))

Schmelzpunkte 163.6 – 164.6 °C (**29C**); 164.5 – 165.9 °C (**30C**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 35.3 ° (**29C**) (1.20), + 37.4 ° (**30C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.20 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, $^3J = 7.8$, Ch-8-H), 7.85 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.68 (dt, 1H, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.4$, Ch-7-H), 7.64 („d“, 2H, Ph-3, 5-H), 7.47 („t“, 3H, $^3J = 7.1$, Ch-6-H, Ph-2, 6-H), 7.40 (t, 1H, $^3J = 7.4$, Ph-4-H), 6.02 (m, 1H, $^3J = 6.3$, $^3J = 3.5$, O-CH(CH₃)), 3.51 (dd, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 8.9$, C-CH₂-N), 3.44 (dd, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 1.8$, C-CH₂-N), 2.91 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.50 (d, 3H, $^3J = 6.3$, O-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/140 °C} 306 (0) [M]⁺•, 248 (0.3) [C₁₇H₁₄NO]⁺, 220 (2) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 85 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 58 (72) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (29C)	Gef. (30C)
C	66.64	66.44	66.60
H	6.11	5.87	5.81
N	7.06	7.01	6.90

6.9.6 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (**29B** (R)/**30B** (S))

30B: Zu 140 mg (0.45 mmol) **30C** in 10 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden 100 μL 1-Chlor-ethoxy-carbonylchlorid (ACE-Cl) gegeben und 3 h lang auf Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, 10 mL MeOH dazugefügt und 1 h bei 50 °C

rühren gelassen. Die Lösung wird in 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 130 mg Öl werden per FC gereinigt (18 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 95 + 5). Die sauberen Fraktionen enthalten 70 mg Öl (0.29 mmol), welches gelöst wird in 30 mL Dichlormethan und einmal über drei Filterschichten filtriert wird. Ausb.: 53 %.

Ansatz für **29B**: 130 mg (0.43 mmol) **29C**, 70 µL ACE-Cl, Ausb.: 70 mg (0.29 mmol), 67 %. Die Fällung als Oxalat (1:1) erfolgt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ (292.40 + 90.04 (382.44))

Schmelzpunkte 170 – 174 °C (**29B** und **30B**)

[α]_D²⁰ - 24.4 °C (**29B**), + 25.2 °C (**30B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.19 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 (dd, 2H, ³J = 8.2, ⁴J = 2.4, Ch-8, 5-H), 7.67 (m, 3H, ³J = 8.1, Ch-7-H, Ph-3,5-H), 7.47 (m, 3H, ³J = 7.7, Ch-6-H, Ph-2,6-H), 7.39 (tt, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.5, Ph-4-H), 5.90 (m, 1H, ³J = 6.4, ³J = 2.7, O-CH(CH₃)), 3.40 (dd, 1H, ²J = 13.1, ³J = 2.7, C-CH₂-N), 3.32 (dd, 1H, ²J = 13.5, ³J = 8.6, C-CH₂-N), 2.70 (s, 3H, N(CH₃)₂), 1.42 (d, 3H, ³J = 6.4, O-CH(CH₃))

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 293 (41) [M + H]⁺, 222 (13) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (4), 120 (9), 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (29B)	Gef. (30B)
C	65.95	65.77	66.09
H	5.81	5.66	6.03
N	7.32	7.23	7.22

6.9.7 1-(3-Phenylchinolin-2-yloxymethyl)propylamin (**26A** (*R*)/**28A** (*S*))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsanweisung A (Seite 120); a = 2-Aminobutanol

26A: 948 mg (4 mmol) **2**, 356.6 mg (4 mmol) (b), 160 mg (4 mmol) (*R*)-(a); Ausb.: 660 mg (2.24 mmol), 56 %

28A: 717 mg (3 mmol) **2**, 267.4 (3 mmol) (b), 120 mg, (3 mmol) (*S*)-(a); Ausb.: 650 mg (2.23 mmol), 74 %. Die Fällung erfolgt aus MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O. C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ (292.40 + 90.04 (382.44))

Schmelzpunkte 157 – 159 °C (**26A** und **28A**)

[α]_D²⁰ - 10.6 ° (**26A**) (c = 0.89), + 13.6 ° (**28A**) (c = 1.13),

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 7.3, Ch-8-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 7.3, Ch-5-H), 7.67 (m, 3H, Ch-7-H, Ph-2,6-H), 7.47 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-3,5-H), 7.41 (m, 1H, Ph-4-H), 4.63 (dd, 1H, ²J = 12.3, ³J = 6.2, O-CH₂-C), 3.61 (m, 1H, ³J = 3.5, ³J = 6.6, CH₂-CH(CH₂CH₃)-N), 1.81 (m, 2H, ²J = 14.2, ³J = 7.3, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N), 1.11 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N)

EI-MS_{70 eV/140 °C} 292 (0.9) [M]⁺, 263 (7) [C₁₈H₁₇NO]⁺, 234 (100) [C₁₆H₁₂NO]⁺, 222 (53) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (16) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (3), 165 (5), 71 (24) [C₄H₉N]⁺, 58 (32) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (26A)	Gef. (28A)
C	65.95	65.71	66.01
H	5.81	5.69	5.76
N	7.32	7.33	7.15

6.9.8 Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (**26C** (R)/**28C** (S))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift B (Seite 120)

26C: 660 mg (2.26 mmol) **26A**, 916 μL (11.3 mmol) (c), 227 mg (3.61 mmol) (d); Ausb.: 600 mg (1.86 mmol), 83 %.

28C: 300 mg (1 mmol) **28A**, 500 μL (c), 100 mg (1.6 mmol) (d); Ausb.: 230 mg (0.73 mmol), 73 %. Die Fällung erfolgt mit Oxalsäure in MeOH unter Zusatz von Et_2O . $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (320.46 + 90.04 (410.50))

Schmelzpunkte 127 – 131 °C (**28C**), 138 – 140 °C (**26C**) $[\alpha]_D^{20}$ + 7.41 ° (**26C**), - 7.94 ° (**28C**) $[\alpha]_{408}^{20}$ + 12.88 ° (**26C**), - 14.7 ° (**28C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.17 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 7.2$, Ch-8-H), 7.86 (d, 1H, $^3J = 7.2$, Ch-5-H), 7.69 („dt“, 1H, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.4$, Ch-7-H), („d“, 2H, Ph-3,5-H), 7.48 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-2,6-H), 7.42 (m, 1H, Ph-4-H), 4.91 (d, 2H, $^3J = 3.9$; O- CH_2 -C), 3.64 (m, 1H, $^3J = 3.9$, $^3J = 9.0$, CH_2 - $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -N), 2.75 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (2 q, 2H, $^2J = 14.1$, $^3J = 7.4$, CH_2 - $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -N), 1.11 (t, 3H, $^3J = 7.4$, CH_2 - $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -N)

EI-MS $_{70\text{ eV}/140^\circ\text{C}}$ 319 (0.02) [M - H] $^+$, 291 (0.3) [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$] $^+$, 220 (5) [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}$] $^+$, 204 (1) [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}$] $^+$, 165 (1), 99 (35) [$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$] $^+$, 86 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$] $^+$, 58 (10) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$] $^+$

CHN

	Ber.	Gef. (26A)	Gef. (28A)
C	67.29	66.93	67.32
H	6.40	6.27	6.06
N	6.82	6.97	6.95

6.9.9 Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (**26B** (R)/**28B** (S))

26B: Zu 300 mg (1 mmol) **26C** in 10 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden 162 μL (1.5 mmol) ACE-Cl gegeben und 3 h bei Rückfluss (ca. 95 °C) gekocht. Danach wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und 10 mL MeOH zu dem Rückstand gefügt und die Lösung 1 h bei 50 °C gerührt. Anschliessend wird sie in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 360 mg Öl, welches flashchromtographiert wird (36 g Kieselgel, FM EtOAc/Hexan/MeOH 30 + 70 + 10). Die sauberen Fraktionen liefern 90 mg (0.29 mmol) Öl. Ausb.: 29 %. Dieses wird mit 31 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt.

2 C₂₀H₂₂N₂O x C₂O₄H₂ (R) x 0.5 H₂O (2 x 306.43 + 90.04 + 9.01 (711.91))

28B: dieselbe Ansatzgröße wie bei **26B**, Ausb.: 110 mg Öl (0.36 mmol), 36 %. 2 C₂₀H₂₂N₂O x C₂O₄H₂ x 0.25 H₂O (2 x 306.43 + 90.04 + 4.51 (707.41))

Schmelzpunkte 176.5 – 178.5 °C (**28B**), 184.5 – 186.5 °C (**26B**)

[α]_D²⁰ - 21.5 ° (**26B**), + 24.0 ° (**28B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.1, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.63 („d“, 2H, Ph-3,5-H), 7.48 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-2,6-H), 7.41 („t“, 1H, Ph-4-H), 4.94 (dd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 2.9; O-CH₂-C), 4.64 (dd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 5.9, O-CH₂-C), 3.40 (m, 1H, ³J = 2.8, ³J = 6.9, CH₂-CH(CH₂CH₃)-N), 2.63 (s, 3H, N(CH₃)), 1.80 (2 dq, 2H, ²J = 14.1, ³J = 7.4, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N), 1.09 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N)

EI-MS_{70 eV/N.N.} °C 305 (< 1) [M - H]⁺•, 291 (< 1) [C₁₉H₁₉N₂O]⁺, 234 (11) [C₁₆H₁₂NO]⁺, 220 (4) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (1), 85 (53) [C₅H₁₁N]⁺, 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺, 56 (10) [C₃H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (26B)	Ber.	Gef. (28B)
C	70.85	70.80	71.31	71.24
H	6.67	6.97	6.64	6.37
N	7.87	7.69	7.92	7.83

6.10 Synthese achiraler Ether

6.10.1 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (**20A**)

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift A wie unter 6.1.9 (Seite 120) beschrieben. Ansatzgröße: 717 mg (3 mmol) **2**, 287.4 mg (3 mmol) (b), 60 mg (1.5 mmol) (a); Ausb.: 400 mg (1.37 mmol), 46 %. Die Fällung erfolgt in MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O als Oxalat (1:1).

2 C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ x H₂O (2 x 292.40 + 90.04 + 18.02 (692.86))

Schmelzpunkt 190 – 192 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.23 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 3.5, Ch-8), 7.86 (d, 1H, ³J = 3.5, Ch-5-H), 7.67, 7.65 (m, 3H, Ch-7-H, Ph-2,6-H), 7.47 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-3,5-H), 7.42 (m, 1H, Ph-4-H), 4.64 (s, 2H, O-CH₂-C(CH₃)₂), 1.44 (s, 6H, O-CH₂-C(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/120 °C} 292 (0.1) [M]⁺•, 276 (0.1) [C₁₉H₁₈NO]⁺, 234 (24) [C₁₆H₁₄NO]⁺, 220 (5) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (3), 58 (100) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	69.34	6.41	8.09
Gef.	69.10	6.08	7.78

6.10.2 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]dimethyl-amin (**20C**)

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift B wie unter 6.1.9 (Seite 120) beschrieben.

Ansatzgröße: 180 mg (0.62 mmol) **20A**, 250 μ L (3.08 mmol) (c), 62 mg (0.99 mmol) (d); Ausb.: 100 mg Öl (0.31 mmol), 50 %. Das Öl wird mit Oxalsäure aus MeOH unter Zusatz von Et₂O gefällt. C₂₁H₂₄N₂O x C₂H₂O₄ (320.46 + 90.04 (410.50))

Schmelzpunkt 131 – 133 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 7.2, Ch-8-H), 7.87 (d, 1H, ³J = 8.2, Ch-5-H), 7.69 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), 7.62 (m, 2H, Ph-2,6-H), 7.47 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-3,5-H), 7.42 (m, 1H, Ph-4-H), 4.76 (s, 2H, O-CH₂-C(CH₃)₂), 2.76 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.50 (s, 6H, O-CH₂-C(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/120 °C} 320 (0.06) [M]⁺•, 276 (0.2) [C₁₉H₁₈NO]⁺, 222 (0.3) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (1) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (1), 99 (35) [C₆H₁₄N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 56 (3) [C₃H₆N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	67.29	6.40	6.82
Gef.	67.10	6.59	6.71

6.11 Synthese Ketanserin-verwandter Sulfane

Allgemeine Herstellungsverfahren C zur Alkylierung: Zu dem entsprechenden zyklischen Amin, einer katalytischen Menge Natriumiodid und der 2,5 fachen Menge Cäsiumcarbonat (e) wird in 20 mL Dioxan_{abs.} eine äquivalente Menge 2-Bromethanol (f) bei RT dazugetropft. Anschliessend wird über Nacht auf 105 °C erhitzt. Nach Abkühlung des Ansatzes auf RT wird der Feststoff abfiltriert und der nach Einengung zur Trockne erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Herstellungsverfahren D für die Methansulfonylierung (Chlorierung): Zu dem entsprechenden Alkohol (x.1) und einem 10 % molaren Überschuss Triethylamin_{abs.} (g) in 10 mL Dichlormethan_{abs.} wird bei 0 °C das Methansulfonylchlorid (h) in 5 % Überschuss zugefügt. Nach 2 h wird der Ansatz in Wasser gegossen, noch 40 mL Dichlormethan zugefügt, und einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die Dichlormethanphase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt per FC.

Allgemeine Herstellungsverfahren E für die Sulfane: Zu dem Thion **3** oder **34** in 20 mL DMF_{abs.} wird eine äquivalente Menge Natriumhydrid (i) gegeben und nach 2 h Deprotonierungsphase das entsprechende Alkylchlorid (x.2). Der Ansatz wird auf 80 °C erhitzt. Nach 5 h Reaktionszeit wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 100 mL Et₂O/PE (70 + 30) aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und der Inhalt der sauberen Fraktionen in Dichlormethan aufgenommen und über drei Filterschichten filtriert, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in MeOH gelöst und mit Oxalsäure gefällt.

6.11.1 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]methanon (**31.1**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift C (Seite 127). Ansatzgröße 829 mg (4 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl-methanon, 3.25 g (10 mmol) (e), 293 μ L (4 mmol) (f). Säule: 150 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 90 + 10, Ausb.: 800 mg (3.2 mmol), 79 %, rötliche Kristalle. $C_{14}H_{18}FNO_2$ (251.33)

Schmelzpunkt 170 – 172 °C

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.97 (m, 2H, $^3J = 8.8$, $^4J_{H-F} = 5.4$, Ph-2,6-H), 7.15 („tt“, 2H, $^3J_{H-H} \cong_{H-F} = 7.5$, $^4J = 2.8$, Ph-3,5-H), 3.69 (t, 2H, $^3J = 5.3$, O- CH_2 - CH_2 -N), 3.32 (tt, 1H, $^3J = 4.1$, $^3J = 10.1$, Pipe-4-H), 3.05 (dt, 2H, $^2J = 11.9$, $^3J = 4.0$, Pipe-2,6- $H_{aq.}$), 2.67 (t, 2H, $^3J = 5.3$, O- CH_2 - CH_2 -N), 2.43 (t, 2H, $^2J_{H-H} \cong_{^3J_{H-H}} = 10.3$, Pipe-2,6- $H_{ax.}$), 1.98 (m, 2H, Pipe-3,5- $H_{aq.}$), 1.95 – 1.82 (m, 2H, $^3J = 10.3$, $^3J = 3.3$, Pipe-3,5- $H_{ax.}$)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 251 (100) [M + H]⁺, 220 () [$C_{13}H_{15}FNO$]⁺, 123 (35) [C_7H_4FO]⁺, 95 (13) [C_6H_4F]⁺

6.11.2 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-chlorethyl)piperidin-4-yl]methanon (**31.2**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift D (Seite 127). Ansatzgröße: 600 mg (2.4 mmol) **31.1**, 384 μ L (2.76 mmol) (g), 200 μ L (2.6 mmol) (h), Ausb.: 500 mg (1.86 mmol), 77 %, farblose Kristalle. $C_{14}H_{17}FCINO$ (269.77)

Schmelzpunkt 375 – 380 °C

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.96 (dd, 2H, $^3J = 8.7$, $^4J_{H-F} = 5.4$, Ph-2,6-H), 7.15 (t, 2H, $^3J_{H-H} \cong_{H-F} = 8.6$, Ph-3,5-H), 3.68 (t, 2H, $^3J = 6.8$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 3.28 (s, b, 1H, Pipe-4-H), 3.07 (m, 2H, $^2J = 11.6$, $^3J = 4.2$, Pipe-2,6- $H_{aq.}$), 2.86 (t, 2H, $^3J = 6.1$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 2.44 (s, b, 2H, Pipe-2,6- $H_{ax.}$), 2.04 – 1.86 (m, 4H, Pipe-3,5- $H_{aq.}$, Pipe-3,5- $H_{ax.}$)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 270 (100) [M + H]⁺, 234 (17) [$C_{14}H_{17}FNO$]⁺, 220 (22) [$C_{13}H_{15}FNO$]⁺, 123 (57) [C_7H_4FO]⁺, 95 (18) [C_6H_4F]⁺

6.11.3 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(chinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (**31**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 120 mg (0.74 mmol) **34**, 30 mg (0.75 mmol) (i), 200 mg (0.74 mmol) **31.2**; Säule mit 30 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 95 + 5. Ausb.: 150 mg (0.38 mmol), 51 %. Die Fällung erfolgt in MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O. $C_{23}H_{23}FN_2OS \times C_2H_2O_4$ (394.53 + 90.04 (484.57))

Schmelzpunkt 192.5 – 194.5 °C

1H -NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.91 (d, 1H, $^3J = 8.9$, Ch-4-H), 8.23 (d, 1H, $^3J = 8.3$, Ch-3-H), 8.18 (m, 2H, $^3J = 6.6$, Ch-8,5-H), 8.13 – 8.07 (dd, 2H, $^3J = 8.7$, $^4J = 4.9$, Ph-2,6-H), 7.99 (t, 2H, $^3J = 8.3$, Ch-7,6-H), 7.27 (dt, 2H, $^3J = 8.4$, $^3J = 4.3$, Ph-3, 5-H), 4.14 – 4.03 (m, 4H, S- CH_2 - CH_2 -N, Pipe-2,6- $H_{aq.}$), 3.95 – 3.80 (m, 3H, Pipe-4-H, S- CH_2 - CH_2 -N), 3.48 (t, 2H, $^2J_{H-H} \cong_{^3J_{H-H}} = 11.4$, Pipe-2,6- $H_{ax.}$), 2.50 – 2.25 (m, 4H, Pipe-3,5- $H_{aq.}$, Pipe-3,5- $H_{ax.}$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 395 (100) [M + H]⁺, 273 (5) [$C_{16}H_{19}N_2S$]⁺, 234 (28) [$C_{14}H_{17}FNO$]⁺, 220 (11) [$C_{13}H_{15}FNO$]⁺, 188 (34) [$C_{11}H_{10}NS$]⁺, 123 (13) [C_7H_4FO]⁺, 95 (3) [C_6H_4F]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	61.96	5.21	5.78
Gef.	61.65	5.25	5.83

6.11.4 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (**32**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 118.5 mg (0.5 mmol) **3**, 20 mg (0.5 mmol) (i), 134.5 mg (0.5 mmol) **31.2**, Säule mit 30 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98.5 + 1.5, Ausb.: 120 mg (0.25 mmol), 50 %. Die Fällung mit Oxalsäure erfolgt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₉H₂₇FN₂OS x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (470.63 + 90.04 + 4.51 (565.18))

Schmelzpunkt 200 – 202 °C

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.73 (s, 1H, Ch-4-H), 8.34 (s, b, 1H, Ch-3-H), 8.25 - 8.13 (d + m, 2H, ³J = 8.3, Ch-5,7-H), 8.09 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.3, ⁴J_{H-F} = 4.5, Pipe-Ph-2,6-H), 8.00 (t, 1H, ³J = 7.5, Ch-6-H), 7.70 (d, 3H, Ch-Ph-2,6,4-H), 7.57 (d, 2H, ³J = 6.3, Ch-Ph-3,5-H), 7.26 (m, 2H, ³J_{H-H} = 8.3, ³J_{H-F} = 4.1, Pipe-Ph-3,5-H), 3.90 (s, b, 4H, S-CH₂-CH₂-N, Pipe-2,6-H_{äq.}), 3.66 (s, b, 3H, Pipe-4-H, S-CH₂-CH₂-N), 3.35 (t, 2H, ²J_{H-H} ≡ ³J_{H-H} = 11.4, Pipe-2,6-H_{ax.}), 2.45 – 2.15 (m, 4H, Pipe-3,5-H_{äq.}, Pipe-3,5-H_{ax.})

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 395 (48) [M + H]⁺, 264 (100) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (19) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 234 (60) [C₁₄H₁₇FNO]⁺, 220 (23) [C₁₃H₁₅FNO]⁺, 204 (25) [C₁₅H₁₀N]⁺, 123 (51) [C₇H₄FO]⁺, 95 (13) [C₆H₄F]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.87	5.27	4.96
Gef.	65.66	5.29	4.80

6.11.5 2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]ethanol (**33.1**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift C (Seite 127). Ansatzgröße: 1.84 g (10 mmol) 1-(4-Fluor-phenyl)-piperazin, 8.15 g (25 mmol) (e), 0.71 mL (10 mmol) (f) 40 mL Dioxan_{abs.}; Säule 130 g Kieselgel, FM. Dichlormethan/MeOH 90 + 10, Ausb.: 1.57 g, 6.59 mmol, 66 %. C₁₂H₁₇FN₂O (224.30)

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 7.72 (dd, 2H, ³J = 10.0, ⁴J_{H-F} = 4.0, Ph-2,6,H), 7.15 (t, 2H, ³J_{H-H} = 9.0, ³J_{H-F} = 7.6, Ph-3, 5-H), 4.49 (t, 2H, ²J ≡ ³J = 13.0, Pip-2,6-H_{äq.}), 4.38 (t, 2H, ²J ≡ ³J = 14.0, Pip-2,6-H_{ax.}), 4.36 (t, 2H, ³J = 5.0, O-CH₂-CH₂-N), 4.33 (t, 2H, ²J ≡ ³J = 13.8, Pip-3,5-H_{äq.}), 4.18 (t, 2H, ²J ≡ ³J = 12.6, Pip-3, 5-H_{ax.}), 3.82 (t, 2H, ³J = 4.7, O-CH₂-CH₂-N),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 225 (100) [M + H]⁺, 193 (50) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 178 (11) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (19) [C₉H₉FN]⁺, 138 (18), 122 (17), 100 (18), 95 (8) [C₆H₄F]⁺, 70 (11), 56 (13) [C₃H₆N]⁺

6.11.6 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)piperazin (**33.2**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift D (Seite 127). Ansatzgröße: 1.54 g (6.87 mmol) **33.1**, 1056 μL (7.56 mmol) (g), 560 μL (7.21 mmol) (h), Säule 150 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 95 + 5, Ausb.: 1.2 g (4.94 mmol), 72 %, bernsteinfarbene Kristalle. C₁₂H₁₆FCIN₂ (242.74)

Schmelzpunkt 370 – 375 °C (Zers.)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 6.96 (tdd, 2H, ³J \cong ⁴J_{H-F} = 8.7, ⁴J_{H-H} = 2.3, Ph-2, 6,H), 6.88 (tdd, 2H, ³J_{H-H} = 9.1, ³J_{H-F} = 4.6, ⁴J_{H-H} = 2.4, Ph-3,5-H), 3.66 (t, 2H, 3J = 7.0, Cl-CH₂-CH₂-N), 3.16 (t, 4H, ³J = 5.0, Pip-2,6-H), 2.84 (t, 2H, ³J = 7.0, Cl-CH₂-CH₂-N), 2.73 (t, 4H, ³J = 5.0, Pip-3,5-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 243 (100) [M + H]⁺, 207 (21) [C₁₂H₁₆FN₂]⁺, 193 (23) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 178 (11) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (39) [C₉H₉FN]⁺, 138 (46), 122 (11), 95 (14) [C₆H₄F]⁺, 90 (21) [C₃H₅CIN]⁺, 56 (13) [C₃H₆N]⁺

6.11.7 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin (**33**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 121 mg (0.75 mmol) **34**, 30 mg (0.75 mmol) (i), 190 mg (0.80 mmol) **33.2**, 350 mg Rohprodukt, Säule 35 g, Kieselgel FM EtOAc/PE 40 + 60, Ausb.: 80 mg (0.23 mmol), 30 %. Die Salzbildung erfolgt mit Oxalsäure in MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₁H₂₂FN₃S x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (367.50 + 90.04 + 9.01 (466.55))

Schmelzpunkt ab 130 °C Sinterung, komplett bei 178 °C

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.92 (d, 1H, ³J = 8.9, Ch-4-H), 8.24 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-8-H), 8.19 (s, b, 2H, Ch-7,6-H), 8.04 – 7.98 (d + m, 2H, ³J = 8.9, Ch-3,5-H), 7.73 (dd, 2H, ³J = 9.0, ⁴J = 3.6, Ph-2,6-H), 7.37 (t, 2H, ³J_{H-H} \cong ³J_{H-F} = 8.2, Ph-3,5-H), 4.41 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 4.34 (s, b, 4H, Pip-3,5-H), 4.14 („d“, 2H, ³J = 7.0, S-CH₂-CH₂-N), 4.06 („d“, ³J = 7.0, S-CH₂-CH₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 368 (100) [M + H]⁺, 316 (6), 207 (21) [C₁₂H₁₆FN₂]⁺, 193 (6) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 188 (34) [C₁₁H₈NS]⁺, 178 (7) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (11) [C₉H₉FN]⁺, 138 (36), 122 (9), 91 (13) [C₇H₇]⁺, 90 (21) [C₃H₅CIN]⁺, 63 (11)

CHN

	C	H	N
Ber.	59.20	5.41	9.00
Gef.	59.44	5.79	8.66

6.11.8 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}3-phenylchinolin (**35**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 180 mg (0.75 mmol) **3**, 30 mg (i), 190 mg **33.2**; 400 mg Rohprodukt, Säule 40 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 40 + 60; Ausb.: 260 mg (0.59 mmol), 79 %. Das Salz wird mit Oxalsäure aus MeOH unter Et₂O Zusatz ausgefällt. C₂₇H₂₆FN₃S x C₂H₂O₄ (443.60 + 90.04 (533.64))

Schmelzpunkt 202 – 209 °C (Sint.)

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.92 (s, 1H, Ch-4-H), 8.39 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 8.25 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-5-H), 8.21 (t, 1H, Ch-7-H), 8.02 (t, 1H, ³J = 7.7, Ch-6-H), 7.73 – 7.62 (m, 5H, 5 Ph-H), 7.60 (dd, 2H, ³J = 7.6, ⁴J_{H-F} = 1.7, Ph-2,6-H), 7.36 (t, 2H, ³J_{H-H} \cong ³J_{H-F} = 8.6, Ph-3,5-H), 4.34 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 4.20 (s, b, 4H, Pip-3,5-H), 3.85 (s, b, 4H, S-CH₂-CH₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 444 (90) [M + H]⁺, 293 (9) [C₁₈H₁₇N₂S]⁺, 264 (100) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (21) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 207 (48) [C₁₂H₁₆FN₂]⁺, 193 (18) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 178 (7) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (11) [C₉H₉FN]⁺, 138 (54), 122 (21), 91 (13) [C₇H₇]⁺, 90 (21) [C₃H₅CIN]⁺, 56 (11) [C₃H₆N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.27	5.30	7.87
Gef.	65.39	5.29	7.78

6.11.9 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethanol (**36.1**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift C (127). Ansatzgröße: 1.24 g (6.96 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (nach Ausschütteln der Base), 5.67 g (17.4 mmol) Cäsiumcarbonat (e), 496 µL (7 mmol) (f), Säule 100 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 90 + 10, Ausb.: 1140 mg (5.15 mmol), 74 %. C₁₃H₁₆FNO (221.30)

Schmelzpunkt 163 – 165 °C

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.35 (tdd, 2H, ³J_{H-H} = 8.8, ⁴J_{H-F} = 5.5, ⁴J_{H-H} = 2.5, Ph-2,6-H), 7.02 („tt“, 2H, ³J_{H-H} ≅ ³J_{H-F} = 8.7, ⁴J_{H-H} = 2.5, Ph-3,5-H), 6.00 (m, 1H, ³J = 2.7, ⁴J = 1.8, Pyri-5-H), 3.76 (t, 2H, ³J = 5.3, O-CH₂-CH₂-N), 3.34 („q“, 2H, ³J = 2.7, Pyri-6-H), 2.90 (t, 2H, ³J = 5.7, Pyri-2-H), 2.78 (t, 2H, ³J = 5.3, O-CH₂-CH₂-N), 2.62 (m, 2H, ³J = 5.7, ⁴J = 2.5, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 222 (100) [M + H]⁺, 204 (4) [C₁₃H₁₅FN]⁺, 190 (54) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (9) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 161 (9), 146 (9) [C₁₀H₇F]⁺, 133 (9), 109 (10), 74 (85) [C₃H₈NO]⁺, 45 (16) [C₂H₅O]⁺

6.11.10 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**36.2**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift D (Seite 127). Ansatzgröße: 1140 mg (5.15 mmol) **36.1**, 420 µL (5.41 mmol) (g), 788 µL (5.66 mmol) (h), Säule 20 g Kieselgel, FM: Dichlormethan/MeOH 90 + 10, Ausb.: 1.13 g (4.7 mmol), 92 %. C₁₃H₁₅FNCl (239.74)

Schmelzpunkt 335 – 340 °C

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.36 (tdd, 2H, ³J_{H-H} = 8.7, ⁴J_{H-F} = 5.3, ⁴J_{H-H} = 2.0, Ph-2,6-H), 7.02 („t“, 2H, ³J_{H-H} ≅ ³J_{H-F} = 8.7, ⁴J_{H-H} = 2.0, Ph-3,5-H), 5.96 (s, b, 1H, Pyri-5-H), 4.16 (t, 2H, ³J = 6.4, Cl-CH₂-CH₂-N), 4.10 – 3.75 (s, 2H, Pyri-6-H), 3.50 (t, 4H, ³J = 6.3, Pyri-2-H, Cl-CH₂-CH₂-N), 3.10 – 2.80 (s, 2H, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 242 (26) [M³⁷Cl + H]⁺, 240 (100) [M³⁵Cl + H]⁺, 204 (30) [C₁₃H₁₅FN]⁺, 190 (48) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (11) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 161 (12), 146 (13) [C₁₀H₇F]⁺, 138 (22), 109 (13), 94 (26) [C₃H₇³⁷CIN]⁺, 92 (79) [C₃H₇³⁵CIN]⁺, 77 (24) [C₆H₅]⁺, 56 (17) [C₃H₆N]⁺

6.11.11 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin

(**36**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 0.75 mmol, 121 mg **34**, 30 mg (i), 180 mg **36.2**, Säule 20 g Kieselgel, FM: Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98 + 2, Ausb.: 180 mg (0.49 mmol), 66 %. Die Base kristallisiert aus MeOH, aber nicht analysenrein. Daher erfolgt die Fällung von 80 mg Base

mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH. $C_{22}H_{21}FN_2S \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (364.50 + 90.04 + 9.01 (463.55))

Schmelzpunkt 155 – 159 °C

1H -NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.91 (d, 1H, $^3J = 8.9$, Ch-4-H), 8.23 (d, 1H, $^3J =$ Ch-8-H), 8.07 (t, 2H, $^3J = 5.8$, Ch-7,6-H), 8.01 (d, $^3J = 8.9$, Ch-3-H), 7.99 (m, 1H, Ch-5-H), 7.41 (dd, 2H, $^3J_{H-H} = 8.7$, $^4J_{H-F} = 5.2$, Ph-2,6-H), 7.09 („t“, 2H, $^3J_{H-H} \cong ^3J_{H-F} = 8.7$, Ph-3,5-H), 6.06 (s, b, 1H, Pyri-5-H), 4.42 (d, b, 1H, $^2J = 14.6$, Pyri-6-H), 4.15 (t, 2H, $^3J = 7.2$, S- CH_2 - CH_2 -N), 4.08 – 3.98 (d, b + s, b, 2H, Pyri-6,2-H), 3.94 (dt, 2H, $^3J = 7.4$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 3.63 (dt, 1H, $^3J = 11.6$, $^3J = 5.0$, Pyri-2-H), 3.13 (dd, b, 1H, Pyri-3-H), 2.95 (d, b, 1H, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 365 (100) [M + H]⁺, 316 (23), 288 (59), 217 (56) [C₁₂H₁₃N₂S]⁺, 204 (33) [C₁₃H₁₅FN]⁺, 190 (14) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (19) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 162 (13), 146 (7) [C₁₀H₇F]⁺, 124 (11), 105 (14), 65 (14) [C₅H₅]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	62.18	5.23	6.04
Gef.	61.82	5.04	6.12

6.11.12 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}-3-phenylchinolin (**37**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 177 mg (0.75 mmol) **3**, 30 mg (0.75 mmol) (i), 180 mg (0.75 mmol) **36.2**. Säule 20 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH 92 + 2, Ausb.: 210 mg (0.48 mmol), 64 %. Das Öl wird aus MeOH mit Oxalsäure durch Zusatz von Et₂O ausgefällt. $C_{28}H_{25}FN_2S \times C_2H_2O_4$ (440.60 + 90.04 (530.64))

Schmelzpunkt 190 – 194 °C

1H -NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.74 (s, 1H, Ch-4-H), 8.36 (d, 1H, $^3J = 8.2$, Ch-8-H), 8.23 (d, $^3J = 8.2$, Ch-5-H), 8.19 (t, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-7-H), 8.01 („t“, 1H, $^3J = 7.6$, Ch-6-H), 7.67 (m, 3H, Ch-Ph-2,6,4-H), 7.58 (m, 2H, Ch-Ph-3,5-H), 7.38 (dd, 2H, $^3J_{H-H} = 8.5$, $^4J_{H-F} = 5.1$, Ph-2,6-H), 7.07 („t“, 2H, $^3J_{H-H} \cong ^3J_{H-F} = 8.7$, Ph-3,5-H), 5.99 (s, b, 1H, Pyri-5-H), 4.27 (d, b, 1H, $^2J = 16.1$, Pyri-6-H), 3.97 – 3.83 (m, 4H, $^3J = 7.1$, S- CH_2 - CH_2 -N, Pyri-2,6-H), 3.73 (m, 2H, $^3J = 7.3$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 3.50 (dt, 1H, $^3J = 9.5$, $^3J = 4.6$, Pyri-2-H), 3.05 (d, b, $^2J = 18.0$, Pyri-3-H), 2.88 (d, b, 1H, $^2J = 18.0$, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 441 (100) [M + H]⁺, 316 (47), 288 (72), 264 (56) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 238 (14) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (31) [C₁₅H₁₀N]⁺, 190 (13) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (15) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 165 (13), 124 (30), 120 (39), 105 (30), 65 (34) [C₅H₅]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	67.90	5.14	5.28
Gef.	67.53	5.13	5.29

6.12 Synthese von Substanzen mit Amidinstruktur

6.12.1 *N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*²-(3-phenylchinolin-2-yl)-1,2-ethandiamin (**24**)

Zu 239 mg (1 mmol) **2** werden 2 g (21.3 mmol) Phenol und 220 μ L (176 mg, 2 mmol) *N,N*-Dimethylaminoethylamin gegeben und auf 140 °C erhitzt. Nach 16 h wird der Ansatz in 50 mL 3 molare Natronlauge gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die erhaltenen 280 mg Substanz werden über 30 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: Dichlormethan/MeOH). Die erhaltenen sauberen Fraktionen werden noch einmal in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Öl, 110 mg (0.38 mmol, Ausb.: 38 %), wird in MeOH aufgenommen, 1 mL 6 molare isopropanolischer Chlorwasserstoff zugefügt und durch Zusatz von Et₂O zur Auskristallisation gebracht. C₁₉H₂₀N₃ x 2 HCl x 0.75 H₂O (290.41 + 2 x 36.46 + 13.51 (376.84))

Schmelzpunkt 216 – 220 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO/D₂O δ 8.22 (s, 1H, Ch-4-H), 8.18 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.96 (d, ³J = 8.4, Ch-5-H), 7.81 (dd, 1H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.61 – 7.58 (m, 5H, Ph-2,3,5,6-H, Ch-6-H), 7.54 (dt, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 0.6, Ph-4-H), 4.03 (t, 2H, ³J = 6.0, Ch-NH-CH₂), 3.45 (t, 2H, ³J = 6.0, CH₂-N(CH₃)₂), 2.88 (s, 6H, N(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/N.N.} 291 (1.22) [M]⁺•, 233.3 (14) [C₁₆H₁₃N₂]⁺, 221 (54) [C₁₅H₁₃N₂]⁺, 219 (29) [C₁₅H₁₁N₂]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 71 (35), 58 (100) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	60.55	6.30	11.15
Gef.	60.68	6.51	10.89

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Page, I. H., *Physiol. Rev.* **1954**, 34, 563 - 588
- [2] Speeter, M. E., Heinzelmann, R. V. und Weisblat, D. I., *J. Am. Chem Soc.* **1951**, 73, 5514 - 5515
- [3] Hochstein, F. A. und Pasternack, R., *J. Am. Chem Soc.* **1951**, 73, 5008 - 5009
- [4] Gaddum, J. H. und Picarelli, Z. P., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 323 - 328
- [5] Voet, D. und Voet, J. G., *Biochemistry*, 2 Aufl., Wiley VCh, **1995**
- [6] Arendt, J., *J. Neuroendocrinol.* **2003**, 15, 427 - 431
- [7] Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. und Humphrey, P. P., *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 157 - 193
- [8] Vernier, P., Cardinaud, B., Valdenaire, O., Philippe, H. und Vincent, J.-D., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 375 - 381
- [9] Martin, G., *The IUPHAR Compendium of receptor characterization and classification*, 1 Aufl., IUPHAR Media Ltd., London, **1998**, 265
- [10] Fargin, A., Raymond, J. R., Lohse, M. J., Kobilka, B. K., Caron, M. G. und Lefkowitz, R. J., *Nature (London)* **1988**, 335, 358 - 360
- [11] Kia, H. K., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Langlois, X., Hamon, M. und Verge, D., *Neuroscience* **1996**, 74, 143 - 154
- [12] Hillegaart, V., *Psychopharmacology* **1991**, 103, 291 - 296
- [13] Millan, M. J., Rivet, J.-M., Canton, H., Le Marouille-Girardon, S. und Gobert, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 264, 1364 - 1376
- [14] Zifa, E. und Fillion, G., *Pharmacol. Rev.* **1992**, 44, 401 - 457
- [15] Fletcher, A., Bill, D. J., Bill, S. J., Cliffe, I. A., Dover, G. M., Forster, E. A., Haskins, J. T., Jones, D., Mansell, H. L. und Reilly, Y., *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 237, 283 - 291
- [16] Khawaja, X., Evans, N., Reilly, Y., Ennis, C. und Minchin, M. C. W., *J. Neurochem.* **1995**, 64, 2716 - 2726
- [17] Anonym, *Drugs Fut.* **2000**, 25, 775 - 776
- [18] Sorbera, L. A. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1999**, 24, 740 - 746
- [19] Johannson, L., Sohn, D., Thorberg, S.-O., Jackson, D. M., Kelder, D., Larsson, L.-G., Renyi, L., Ross, S. B., Wallsten, C., Eriksson, H., Hu, P.-S., Jerning, E., Mohell, N. und Westlind-Danielsson, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 216 - 225
- [20] MaassenVanDenBrink, A., Reekers, M., Bax, W. A., Ferrari, M. D. und Saxena, P. R., *Circulation* **1998**, 98, 25 - 30
- [21] Sills, M. A., Wolfe, B. A. und Frazer, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 231, 480 - 487
- [22] Oksenberg, D., Marsters, S. A., O'Dowd, B. F., Jin, H., Havlik, S., Peroutka, S. J. und Ashkenazi, A., *Nature (London)* **1992**, 360, 161 - 163
- [23] Price, G. W., Burton, M. J., Collin, L., Duckworth, D. M., Gaster, L., Göthert, M., Jones, B. J., Roberts, C., Watson, J. M. und Middlemiss, D. N., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 312 - 320
- [24] Gaster, L., Blaney, F. E., Davies, S., Duckworth, D. M., Ham, P., Jenkins, S., Jennings, A. J., Joiner, G., King, F. D., Mulholland, K. R., Wyman, P., Hagan, J. J., Hatcher, J., Jones, B. J., Middlemiss, D. N., Price, G. W., Riley, G., Roberts, C., Routledge, C., Selkirk, J. und Slade, P. D., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1218 - 1235
- [25] Ferrari, M. D. und Saxena, P. R., *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, 14, 129 - 133
- [26] Palacios, J. M., Rabassada, X. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1999**, 24, 367 - 374
- [27] Graul, A., Leeson, P. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1997**, 22, 725 - 728
- [28] Ennis, M. D., Ghazal, N. B., Hoffman, R. L., Smith, M. W., Schlachter, S. K., Lawson, C. L., Im, W. B., Pregenzer, J. F., Svensson, K. A., Lewis, R. A., Hall, E. D., Sutter, D. M., Harris, L. T. und McCall, R. B., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2180 - 2183
- [29] Schlicker, E., Fink, K., Molderings, G. J., Price, G. W., Duckworth, D. M., Gaster, L., Middlemiss, D. N., Zentner, J., Likungu, J. und Göthert, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 321 - 327

- [30] Phebus, L. A., Johnson, K. W., Zgombick, J. M., Gilbert, P. J., Van Belle, K., Mancuso, V., Nelson, D. L. G., Calligaro, D. O., Kiefer Jr, A. D., Branchek, T. und Flaugh, M. E., *Life Sci.* **1997**, 61, 2117 - 2126
- [31] Baxter, G., Kennett, G. A., Blaney, F. E. und Blackburn, T., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 105 - 109
- [32] Cohen, M. L., Mason, N., Wiley, K. S. und Fuller, R. W., *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 567 - 570
- [33] Bradley, P. B., Humphrey, P. P. A. und Williams, R. H., *Br. J. Pharmacol.* **1985**, 84, 919 - 925
- [34] Cohen, M., Fuller, R. W. und Wiley, K. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, 218, 421 - 425
- [35] Frenken, M. und Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1984**, 326, 334 - 339
- [36] Peroutka, S. J. und Snyder, S. J., *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16, 687 - 699
- [37] Mendelson, S. D., *J. Affect. Disord.* **2000**, 57, 13 - 24
- [38] Vanhoutte, P. M., *Trends Pharmacol. Sci.* **1982**, 370 - 373
- [39] Scott, A. K., Roy Chaudhur, P. und Petrie, J. C., *Cardiovasc. Pharmacol.* **1989**, 27, 417 - 421
- [40] Kaumann, A. J. und Frenken, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, 328, 295 - 300
- [41] Frenken, M. und Kaumann, A. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, 250, 707 - 713
- [42] Elz, S., *Habilitationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **1996**
- [43] Kläß, T., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2001**
- [44] Egan, C., Grinde, E., Dupre, A., Roth, B. L., Hake, M., Teitler, M. und Herrick-Davis, K., *Synapse* **2000**, 35, 144 - 150
- [45] Bhattacharyya, S., Puri, S., Miledi, R. und Panicker, M. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 14470 - 14475
- [46] Willins, D. L., Berry, S. A. und Alsayegh, L., *Neuroscience* **1999**, 91, 599 - 606
- [47] Leysen, J. E., Janssen, P. F. M. und Niemegeers, C. J. E., *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 163, 145 - 149
- [48] Glennon, R. A., McKenney, J. D., Lyon, R. A. und Titeler, M., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 194 - 199
- [49] Glennon, R. A., Titeler, M., Seggel, M. R. und Lyon, R. A., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 930 - 932
- [50] Heim, R., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2003**
- [51] Westkaemper, R. B., Runyon, S. P., Bondarev, M. L., Savage, J. E., Roth, B. L. und Glennon, R. A., *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 380, R5 - R7
- [52] Westkaemper, R. B. und Glennon, R. A., *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 575 - 598
- [53] Höltje, H.-D. und Jendretzki, U. K., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1995**, 328, 577 - 584
- [54] Van Nueten, J. M., Janssen, P. A. J., Van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T. J. und Vanhoutte, P. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, 218, 217 - 230
- [55] Sorbera, L. A., Silvestre, J. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1998**, 23, 955 - 965
- [56] Anonym, *Curr. Res. Serot.* **1998**, 3, 159 - 163
- [57] Schmidt, C. J., Sorensen, S. M., Kehne, J. H., Carr, A. A. und Palfreyman, M. G., *Life Sci.* **1995**, 56, 2209 - 2222
- [58] Steiner, G., Bach, A., Bialojan, S., Greger, G., Hege, H.-G., Höger, T., Jochims, K., Munschauer, R., Neumann, B., Teschendorf, H.-J., Traut, M., Unger, L. und Gross, G., *Drugs Fut.* **1998**, 23, 191 - 204
- [59] Meltzer, H. J. und Ichikawa, J., *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1999**, 249, IV 90 - IV 98
- [60] Ogawa, T., Sugudachi, A., Tanaka, N., Fujimoto, K. und Asai, F., *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 457, 107 - 114
- [61] Tanaka, N., Goto, R., Hayakawa, M., Sugidachi, A., Ogawa, T., Asai, F. und Fujimoto, K., *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1729 - 1739
- [62] Pertz, H. und Elz, S., *J. Pharm. Pharmacol.* **1995**, 47, 310 - 316

- [63] Mokrosz, M. J., Strekowski, L., Kozak, W. X., Duszyńska, B., Bojarski, A., Kłodzinska, A., Czarny, A., Cegla, M. T., Dereń-Wesołek, A., Chojnacka-Wójcik, E., Dove, S. und Mokrosz, J. M., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1995**, 328, 659 - 666
- [64] Andersen, K., Liljefors, T., Gundertofte, K., Perregaard, J. und Bøgesø, K. P., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 950 - 962
- [65] Cox, B. und Cohen, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 272, 143 - 150
- [66] Barnes, N. M. und Sharp, T., *Neuropharmacology* **1999**, 38, 1083 - 1152
- [67] Vane, J. R., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 344 - 349
- [68] Glusa, E. und Roos, A., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 119, 330 - 334
- [69] Glusa, E. und Pertz, H. H., *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 130, 692 - 698
- [70] Ellis, E. S., Byrne, C., Murphy, O. E., Tilford, N. S. und Baxter, G., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 114, 400 - 404
- [71] Pertz, H. H., Jähnichen, S., Flieger, M. und Glusa, E., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, 365 Suppl. 1, R 28
- [72] Forbes, I. T., Jones, G., Murphy, O. E., Holland, V. und Baxter, G., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 855 - 857
- [73] Yu, L., Nguyen, H., Le, H., Bloem, L. J., Kozak, C. A., Hoffmann, B. J., Snutch, T. P., Lester, H. A., Davidson, N. und Lübbert, H., *Mol. Brain. Res.* **1991**, 11, 143 - 149
- [74] Gibson, E. L., Barnfield, A. M. C. und Curzon, G., *Neuropharmacology* **1994**, 33, 457 - 465
- [75] Martin, J. R., Bös, M., Jenck, F., Moreau, J.-L., Mutel, V., Sleight, A. J., Wichmann, J., Andrews, J. S., Berendsen, H. H. G., Broekkamp, C. L. E., Ruigt, G. S. F., Köhler, C. und van Delft, A. M. L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 913 - 924
- [76] Welmaker, G. S., Nelson, J. A., Sabalski, J. E., Sabb, A., Potoski, J. R., Graziano, D., Kagan, M., Coupet, J., Dunlop, J., Mazandarani, H., Rosenzweig-Lipson, S., Sukoff, S. und Zhang, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1991 - 1994
- [77] Bonhaus, D. W., Weinhardt, K. K., Taylor, M., Desouza, A., McNeeley, P. M., Szczepanski, K., Fontana, D. J., Trinh, J., Rocha, C. L., Dawson, M. W., Flippin, L. A. und Eglén, R. M., *Neuropharmacology* **1997**, 36, 621 - 629
- [78] Kennett, G. A., Wood, M., Bright, F., Trail, B., Riley, G., Holland, V., Avenell, K. Y., Stean, T. O., Upton, N., Bromidge, S. M., Forbes, I. T., Brown, A. M., Middlemiss, D. N. und Blackburn, T., *Neuropharmacology* **1997**, 36, 609 - 620
- [79] Westphal, R. S. und Sanders-Bush, E., *Mol. Pharmacol.* **1994**, 46, 937 - 942
- [80] Maricq, A. V., Peterson, A. S., Brake, A. J., Myers, R. M. und Julius, D., *Science* **1991**, 254, 432 - 437
- [81] Brüss, M., Barann, M., Hayer-Zillgen, M., Eucker, T., Göthert, M. und Bönisch, H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, 362, 392 - 401
- [82] Sung, K.-W., Engel, S. R., Allan, A. M. und Lovinger, D. M., *Neuropharmacology* **2000**, 39, 2346 - 2351
- [83] Gregory, R. E. und Ettinger, D. S., *Drugs* **1998**, 55, 173 - 189
- [84] Fozard, J. R. und Host, M., *Br. J. Pharmacol.* **1982**, 77, 520P
- [85] Kilpatrick, G. J., Butler, A., Burridge, J. und Oxford, A. W., *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 182, 193 - 197
- [86] Ito, H., Kiso, T., Miyata, K., Kamato, T., Yuki, H., Akuzawa, S., Nagakura, Y., Yamano, M., Suzuki, M., Naitoh, Y., Sakai, H., Iwaoka, K. und Yamaguchi, T., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 409, 195 - 201
- [87] King, F. D. und Sanger, G. J., *Drugs Fut.* **1989**, 14, 875 - 889
- [88] Orjales, A., Mosquera, R., Labeaga, L. und Rodes, R., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 586 - 593
- [89] Claeysen, S., Sebben, M., Becamel, C., Bockaert, J. und Dumuis, A., *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 910 - 920
- [90] Candura, S. M., Messori, E., Franceschetti, G. P., D'Agostino, G., Vicini, D., Tagliani, M. und Tonini, M., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 1965 - 1970
- [91] Bach, T., Syversveen, T., Kvinedal, A. M., Krobert, K., Brattelid, T., Kaumann, A. J. und Levy, F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 146 - 160
- [92] Craig, D. A. und Clarke, D. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, 252, 1378 - 1386

- [93] Craig, D. A. und Clarke, D. E., *Br. J. Pharmacol.* **1991**, 102, 563 - 564
- [94] Eglen, R. M., Swank, S. R., Walsh, L. K. M. und Whiting, R. L., *Br. J. Pharmacol.* **1990**, 101, 513 - 520
- [95] Flynn, D. L., Zabrowski, D. L., Becker, D. P., Nosal, R., Villamil, C. I., Gullikson, G. W., Moumami, C. und Yang, D.-C., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1486 - 1489
- [96] Gaster, L., Jennings, A. J., Joiner, G., King, F. D., Mulholland, K. R., Rahman, S., Starr, S., Wyman, P., Wardle, K. A., Ellis, E. S. und Sanger, G. J., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4121 - 4123
- [97] Gale, J. D., Grossman, C. J., Whitehead, J. W. F., Oxford, A. W., Bunce, K. T. und Humphrey, P. P. A., *Br. J. Pharmacol.* **1994**, 111, 332 - 338
- [98] Wardle, K. A., Bingham, S., Ellis, E. S., Gaster, L., Smith, M. I. und Sanger, G. J., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 665 - 670
- [99] Grailhe, R., Grabtree, G. W. und Hen, R., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 157 - 167
- [100] Duncan, M. J., Jennes, L., Jefferson, J. B. und Brownfield, M. S., *Brain Res.* **2000**, 869, 178 - 185
- [101] Roberts, J. C., Reavill, C., East, S. Z., Harrison, P. J., Patel, S., Routledge, C. und Leslie, R. A., *Brain Res.* **2002**, 934, 49 - 57
- [102] Stean, T. O., Hirst, W. D., Thomas, D. R., Price, G. W., Rogers, D., Riley, G., Bromidge, S. M., Serafinowska, H. T., Smith, D. R., Bartlett, S., Deeks, N., Duxon, M. und Upton, N., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 645 - 654
- [103] Bymaster, F. P., Falcone, J. F., Bauzon, D., Kennedy, J. S., Schenck, K., DeLapp, N. W. und Cohen, M. L., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 430, 341 - 349
- [104] Vanhoenacker, P., Haegeman, G. und Leysen, J. E., *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, 21, 70 - 77
- [105] Krobert, K., Bach, T., Syversveen, T., Kvingedal, A. M. und Levy, F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 620 - 632
- [106] Hemedah, M., Coupard, I. M. und Mitchelson, F. J., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 387, 265 - 272
- [107] Inoue, M., Kitazawa, T., Cao, J. und Taneike, T., *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 461, 207 - 218
- [108] Forbes, I. T., Dabbs, S., Duckworth, D. M., Jennings, A. J., King, F. D., Lovell, P. J., Brown, A. M., Collin, L., Hagan, J. J., Middlemiss, D. N., Riley, G., Thomas, D. R. und Upton, N., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 654 - 657
- [109] Kikuchi, C., Ando, T., Watanabe, T., Nagaso, H., Okuno, M., Hiranuma, T. und Koyama, M., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2197 - 2206
- [110] Blackburn, T. P., Cox, B., Guildford, A. J., Le Count, D. J., Middlemiss, D. N., Pearce, R. J. und Thornber, C. W., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2252 - 2269
- [111] Alhaider, A. A., Abdelkader, M. A. und Lien, E. J., *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1394 - 1398
- [112] Jendretzki, U. K., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **1993**
- [113] Meth-Cohn, O., Rhouati, S., Tarnowski, B. und Robinson, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1537 - 1543
- [114] Prusinowska, D., Lapinski, L., Nowak, M. J. und Adamowicz, L., *Spectrochim. Acta A* **1995**, 51, 1809 - 1826
- [115] Moran, D., Sukcharoenphon, K., Puchta, R., Schaefer III, H. F., von R. Schleyer, P. und Hoff, C. D., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9061 - 9067
- [116] Ohms, U., Guth, H., Kutoglu, A. und Scheringer, C., *Acta Cryst. B* **1982**, 38, 831 - 834
- [117] The Aldrich Library of NMR Spectra, 2 Aufl., Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, **1982**
- [118] Burfield, D. R. und Smithers, R. H., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3966 - 3968
- [119] Sykes, P., *Reaktionsmechanismen der organischen Chemie*, 9 Aufl., VCH Verlagsgesellschaft, **1988**
- [120] Auterhoff, H., Knabe, J. und Höltje, H.-D., *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 13. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1994**
- [121] Claus, A., *Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 151, 112 - 162
- [122] Apelt, J., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2001**

- [123] Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 3104 - 3107
- [124] Gibson, M. S. und Bradshaw, R. W., *Angew. Chem.* **1986**, 80, 986 - 996
- [125] Edwards, M. L., Stemerick, D. M. und McCarthy, J. R., *Tetrahedron* **1994**, 50, 5579 - 5590
- [126] Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A. und Shah, R. D., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849 - 3862
- [127] Borch, R. F., Bernstein, M. D. und Dupont-Durst, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897 - 2904
- [128] Borch, R. F. und Hassid, A. I., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1673 - 1674
- [129] Rodig, O. R., Collier, R. E. und Schlatzer, R. K., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2652 - 2658
- [130] Smiles, S. und Evans, W. J., *J. Chem. Soc.* **1935**, 181, 1263 - 1265
- [131] Yale, H. L. und Sowinski, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1651 - 1654
- [132] Maki, Y., Hiramitsu, T. und Suzuki, M., *Tetrahedron* **1979**, 36, 2097 - 2100
- [133] Maki, Y., Sako, M., Tanabe, M. und Suzuki, M., *Synthesis* **1981**, 462 - 465
- [134] Matsui, K., Maeno, N., Suzuki, S., Shizuka, H. und Morita, T., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4467 - 4469
- [135] Blackburn, T. P., Cox, B., Guildford, A. J., Le Count, D. J., Pearce, R. J. und Thornber, C. W., Imperial Chemistry Industries PLC., EP 0 066 993 A1, *Chem. Abstr.* **1982**, Bd. 98: P 160603a
- [136] Adams, R. und Ulich, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599 - 611
- [137] Surrey, A. R. und Cutler, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2623 - 2626
- [138] Christen, H. R. und Vögtle, F., *Organische Chemie*, 1 Aufl., Salle + Sauerländer, Frankfurt a. M., **1988**
- [139] King, J. F. und Lee, T.W.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6524 - 6525
- [140] Truce, W. E. und Norell, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3231 - 3236
- [141] Crossland, R. K. und Servis, K. L., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3195 - 3196
- [142] Salvatore, R. N., Nagle, A. S., Schmidt, S. E. und Jung, K. W., *Org. Lett.* **1999**, 1, 1893 - 1896
- [143] Kametani, T., Kigawa, Y. und Ihara, M., *Tetrahedron* **1979**, 35, 313 - 316
- [144] Umino, N., Iwakuma, T. und Itoh, N., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 33, 2875 - 2876
- [145] Krishnamurthy, S., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3315 - 3318
- [146] Brown, H. C., Choi, Y. M. und Narasimhan, S., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153 - 3156
- [147] Kanth, J. V. B. und Periassamy, M., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964-5965
- [148] Prasad, A. S. B., Kanth, J. V. B. und Periassamy, M., *Tetrahedron* **1992**, 48, 4623 - 4628
- [149] McKennon, M. J. und Meyers, A. I., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571
- [150] Nijhuis, W. H. N., Verboom, W., Abu El-Fadl, A., Van Hummel, G. J. und Reinhoudt, D. N., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 209 - 216
- [151] Piper, J. R. und Johnston, T. P., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1657 - 1660
- [152] Elz, S., Dräger, M., Sattler, H.-J. und Schunack, W., *Z. Naturforschung* **1987**, 42 b, 617 - 622
- [153] Elz, S., *Dissertationsschrift*, Johannes Gutenberg - Universität, Mainz, **1986**
- [154] Handrick, G. R., Atkinson, E. R., Granchelli, F. E. und Bruni, R. J., *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 762 - 766
- [155] Roggero, J. und Metzger, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2533 - 2534
- [156] Lipshutz, B. H. und Miller, T. A., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5253 - 5256
- [157] Greene, T. W. und Wuts, P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*, 2 Aufl., Wiley VCH, **1999**
- [158] Overman, L. E., Goldstein, S. W. und Rabinowitz, M. H., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1179 - 1190
- [159] Jacobi, P. A., Martinelli, M. J. und Polanc, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5594 - 5598
- [160] Cooley, J. H. und Evain, E. J., *Synthesis* **1989**, 1 - 7
- [161] Olofson, R. A., Martz, J. T., Senet, J.-P., Piteau, M. und Malfroot, T., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2081 - 2082
- [162] Rawal, V. H., Jones, R. J. und Cava, M. P., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19 - 28

- [163] Yanada, R., Negoro, N., Bessho, K. und Yanada, K., *Synlett*. **1995**, 1261 - 1263
- [164] Hashimoto, M., Eda, Y., Osanai, Y., Iwai, T. und Aoki, S., *Chem. Lett.* **1986**, 893 - 896
- [165] Freedman, J., Vall, M. J. und Huber, E. W., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 670-672
- [166] Tsunoda, T., Otsuka, J., Yamamiya, Y. und Ito, S., *Chem. Lett.* **1994**, 539 - 542
- [167] Shibata, T., Iino, K. und Sugimura, Y., *Heterocycles* **1986**, 24, 1331 - 1346
- [168] Sato, T. und Otera, J., *Synlett*. **1995**, 336
- [169] Radüchel, B., *Synthesis* **1980**, 292 - 295
- [170] Martin, S. F. und Dodge, J. A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017 - 3020
- [171] Dodge, J. A., Trujillo, J. I. und Presnell, M., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 234 - 236
- [172] Mattson, R. J., Pham, K. M., Leuck, D. J. und Cowen, K. A., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2554 - 2558
- [173] Johannsen, B., Annual report, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry, Rossendorf bei Dresden, **1995**, 44 - 47
- [174] Dueno, E., Chu, F., Kim, S.-I. und Jung, K. W., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1843 - 1847
- [175] Chuang, T.-H. und Sharpless, K. B., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3555 - 3557
- [176] Chuang, T.-H. und Sharpless, K. B., *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1734 - 1743
- [177] Egan, C. T., Herrick-Davis, K. und Teitler, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 85 - 90
- [178] Meerwein, H., *Methoden der organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1965**, 203 - 293
- [179] Mahboobi, S., Kuhr, S. und Koller, M., *Tetrahedron* **1996**, 52, 6373 - 6382
- [180] Oehlschlager, A. C. und Dodd, D. S., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2794 - 2803
- [181] Skuballa, W., Persönliche Mitteilung, **2003**
- [182] Jenkinson, D. H., Barnard, E. A., Hoyer, D., Humphrey, P. P. A., Leff, P. und Shankley, N. P., *Pharmacol. Rev.* **1995**, 47, 255 - 266
- [183] Furchgott, R. F., *Catecholamines*, Springer, **1972**, 283 - 335
- [184] Arunlakshana, O. und Schild, H. O., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1959**, 14, 48 - 58
- [185] Kaumann, A. J. und Marano, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1982**, 318, 192 - 201
- [186] Lemoine, H. und Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1982**, 320, 130 - 144
- [187] Cain, C. R. und Nicholson, C. D., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1989**, 340, 293 - 299
- [188] Sachs, L., *Angewandte Statistik*, 10. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, **2000**
- [189] Lord, E., *Biometrika* **1947**, 34, 41 - 67
- [190] Pearson, E. S. und Hartley, H. O., *Biometrika Tables for Statisticians*, Cambridge University Press, **1954**
- [191] Jansen, I., Blackburn, T., Erksen, K. und Edvinsson, L., *Pharmacol. Toxicol.* **1991**, 68, 8 - 13
- [192] Blackburn, T. P., Thornber, C. W., Pearce, R. J. und Cox, B., *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 150, 247 - 256
- [193] Hollingsworth, M., Edwards, D. und Miller, M., *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 158, 79 - 84
- [194] Kaumann, A. J., Morgan, J. S. und Groszmann, R. J., *Gastroenterology* **1988**, 95, 1601 - 1606
- [195] Kaumann, A. J. und Frenken, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, 245, 1010 - 1015
- [196] Davies, P. T. G. und Steiner, T. J., *Headache* **1990**, 30, 340 - 343
- [197] Johnson, M. P., M., B., Kursar, J. D. und Nelson, D. L. G., *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1236, 201 - 206
- [198] Nelson, D. L. G., Lucaites, V. L., Audia, J. E., Nissen, J. S. und Wainscott, D. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 265, 1272 - 1279
- [199] Kenakin, T., *Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction*, Raven Press, New York, **1993**
- [200] Chankvetadze, B., *Capillary electrophoresis in chiral analysis*, John Wiley and Sons, Chichester, New York, Weinheim, **1997**

- [201] Holland, L. A., Chetwyn, N. P., Perkins, M. D. und Lunte, S. M., *Pharm. Res.* **1997**, 14, 372 - 387
- [202] Hamann, C. H. und Vielstich, W., *Elektrochemie*, Wiley VCH, Chichester, New York, Weinheim, **1998**
- [203] Yoshinaga, M. und Tanaka, M., *J. Chromatogr. A* **1995**, 710, 331 - 337
- [204] Pharr, D. Y., Sheng Fu, Z., Smith, T. K. und Hinze, W. L., *Anal. Chem.* **1989**, 61, 275 - 279
- [205] Nozaki, Y. und Tanford, C., *J. Biol. Chem.* **1963**, 238, 4074 - 4080
- [206] Szejtli, J., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743 - 1753
- [207] Pedersen, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 89, 7017 - 7036
- [208] Berthod, A., Liu, Y., Bagwill, C. und Armstrong, D. W., *J. Chromatogr. A* **1996**, 731, 123 - 137
- [209] Kano, K., *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 286 - 291
- [210] Wren, S. A. C. und Rowe, R. C., *J. Chromatogr. A* **1992**, 603, 235 - 241
- [211] Wren, S. A. C. und Rowe, R. C., *J. Chromatogr. A* **1992**, 609, 363 - 367
- [212] Bollwein, S. und Bernhard, G., *Persönliche Mitteilung*, **2003**
- [213] Fillet, M., Hubert, P. und Crommen, J., *Electrophoresis* **1998**, 19, 2834 - 2840
- [214] Smith, F. J. und Jones, E., *A scheme of qualitative organic analysis*, Blackie and Son Limited, London, **1949**

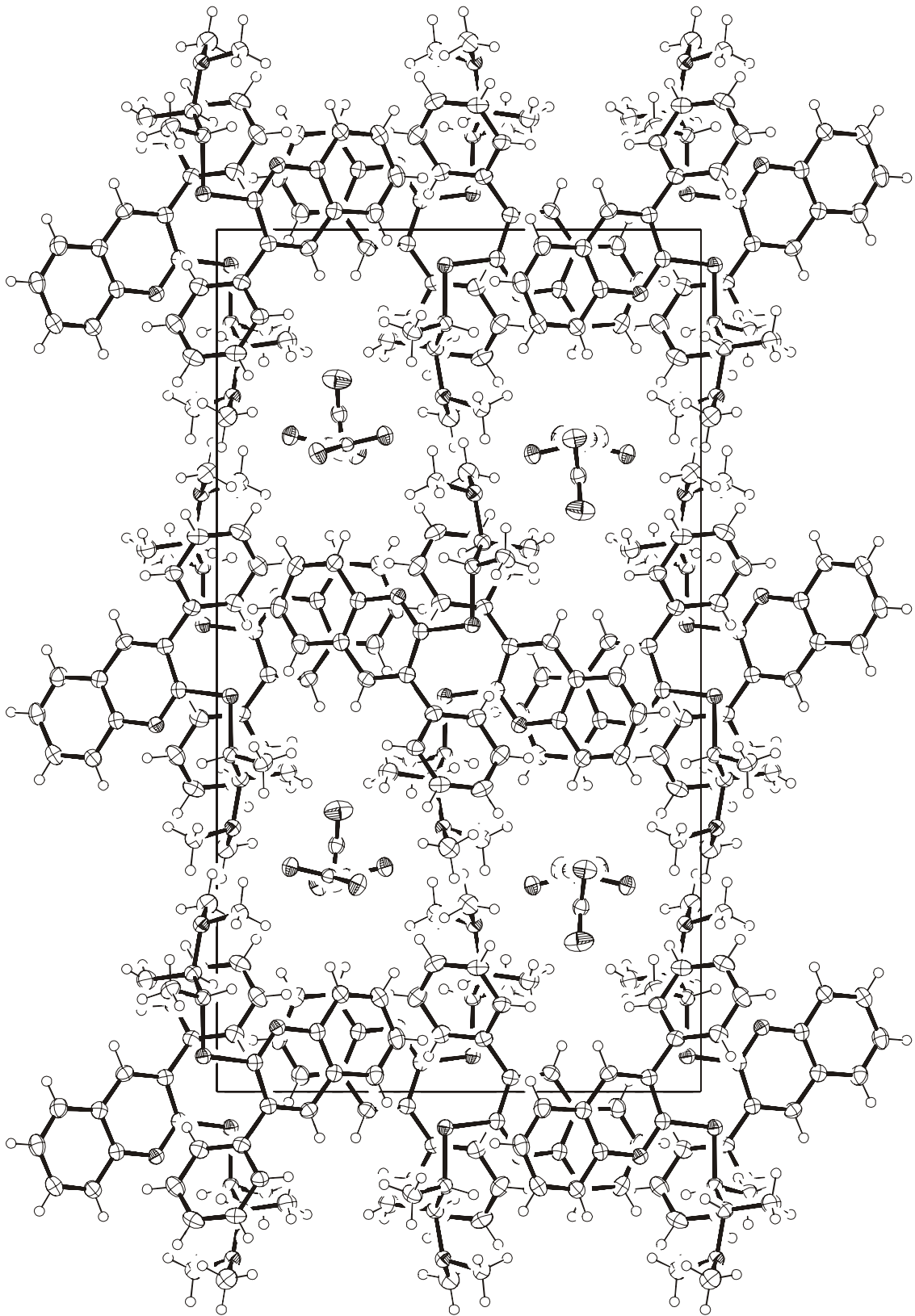
8 ANLAGEN

Abbildung 8.1 Kristallstruktur von **10**, Blick auf die A-Ebene
(Die Originaldaten zur Röntgenstrukturanalyse sind beim Autor)

Publikationsverzeichnis

Strassner, D. und Elz, S., Competitive 5-HT_{2A}-Receptor Antagonists: Synthesis and Pharmacological Characterization of 2-(2-Dimethylaminoalkylthio)-3-phenylquinolines, Posterbeitrag, Juli 1999, DPhG Landesgruppe Berlin, Abstract Book

Strassner, D. und Elz, S., 2-Substituted 3-phenylquinolines: Preparation and competitive 5-HT_{2A}-receptor antagonism on the rat tail artery, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Frankfurt (Main), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332 (Suppl. 2), 45

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., Pharmacological *in-vitro* properties of chiral derivatives of ICI 169.369 at rat 5-HT_{2A} receptors, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Halle (Saale), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334 (Suppl. 2), 49

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., β -Chiral analogues of the quinoline ICI 169.369: Synthesis and *in-vitro* characterization at rat 5-HT_{2A} receptors, DPhG, Jahrestagung, Berlin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335 (Suppl. 2), 100

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Page, I. H., *Physiol. Rev.* **1954**, 34, 563 - 588
- [2] Speeter, M. E., Heinzelmann, R. V. und Weisblat, D. I., *J. Am. Chem Soc.* **1951**, 73, 5514 - 5515
- [3] Hochstein, F. A. und Pasternack, R., *J. Am. Chem Soc.* **1951**, 73, 5008 - 5009
- [4] Gaddum, J. H. und Picarelli, Z. P., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 323 - 328
- [5] Voet, D. und Voet, J. G., *Biochemistry*, 2 Aufl., Wiley VCh, **1995**
- [6] Arendt, J., *J. Neuroendocrinol.* **2003**, 15, 427 - 431
- [7] Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. und Humphrey, P. P., *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 157 - 193
- [8] Vernier, P., Cardinaud, B., Valdenaire, O., Philippe, H. und Vincent, J.-D., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 375 - 381
- [9] Martin, G., *The IUPHAR Compendium of receptor characterization and classification*, 1 Aufl., IUPHAR Media Ltd., London, **1998**, 265
- [10] Fargin, A., Raymond, J. R., Lohse, M. J., Kobilka, B. K., Caron, M. G. und Lefkowitz, R. J., *Nature (London)* **1988**, 335, 358 - 360
- [11] Kia, H. K., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Langlois, X., Hamon, M. und Verge, D., *Neuroscience* **1996**, 74, 143 - 154
- [12] Hillegaart, V., *Psychopharmacology* **1991**, 103, 291 - 296
- [13] Millan, M. J., Rivet, J.-M., Canton, H., Le Marouille-Girardon, S. und Gobert, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 264, 1364 - 1376
- [14] Zifa, E. und Fillion, G., *Pharmacol. Rev.* **1992**, 44, 401 - 457
- [15] Fletcher, A., Bill, D. J., Bill, S. J., Cliffe, I. A., Dover, G. M., Forster, E. A., Haskins, J. T., Jones, D., Mansell, H. L. und Reilly, Y., *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 237, 283 - 291
- [16] Khawaja, X., Evans, N., Reilly, Y., Ennis, C. und Minchin, M. C. W., *J. Neurochem.* **1995**, 64, 2716 - 2726
- [17] Anonym, *Drugs Fut.* **2000**, 25, 775 - 776
- [18] Sorbera, L. A. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1999**, 24, 740 - 746
- [19] Johannson, L., Sohn, D., Thorberg, S.-O., Jackson, D. M., Kelder, D., Larsson, L.-G., Renyi, L., Ross, S. B., Wallsten, C., Eriksson, H., Hu, P.-S., Jerning, E., Mohell, N. und Westlind-Danielsson, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 216 - 225
- [20] MaassenVanDenBrink, A., Reekers, M., Bax, W. A., Ferrari, M. D. und Saxena, P. R., *Circulation* **1998**, 98, 25 - 30
- [21] Sills, M. A., Wolfe, B. A. und Frazer, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 231, 480 - 487
- [22] Oksenberg, D., Marsters, S. A., O'Dowd, B. F., Jin, H., Havlik, S., Peroutka, S. J. und Ashkenazi, A., *Nature (London)* **1992**, 360, 161 - 163
- [23] Price, G. W., Burton, M. J., Collin, L., Duckworth, D. M., Gaster, L., Göthert, M., Jones, B. J., Roberts, C., Watson, J. M. und Middlemiss, D. N., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 312 - 320
- [24] Gaster, L., Blaney, F. E., Davies, S., Duckworth, D. M., Ham, P., Jenkins, S., Jennings, A. J., Joiner, G., King, F. D., Mulholland, K. R., Wyman, P., Hagan, J. J., Hatcher, J., Jones, B. J., Middlemiss, D. N., Price, G. W., Riley, G., Roberts, C., Routledge, C., Selkirk, J. und Slade, P. D., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1218 - 1235
- [25] Ferrari, M. D. und Saxena, P. R., *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, 14, 129 - 133
- [26] Palacios, J. M., Rabasseda, X. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1999**, 24, 367 - 374
- [27] Graul, A., Leeson, P. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1997**, 22, 725 - 728
- [28] Ennis, M. D., Ghazal, N. B., Hoffman, R. L., Smith, M. W., Schlachter, S. K., Lawson, C. L., Im, W. B., Pregenzer, J. F., Svensson, K. A., Lewis, R. A., Hall, E. D., Sutter, D. M., Harris, L. T. und McCall, R. B., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2180 - 2183
- [29] Schlicker, E., Fink, K., Molderings, G. J., Price, G. W., Duckworth, D. M., Gaster, L., Middlemiss, D. N., Zentner, J., Likungu, J. und Göthert, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 321 - 327

- [30] Phebus, L. A., Johnson, K. W., Zgombick, J. M., Gilbert, P. J., Van Belle, K., Mancuso, V., Nelson, D. L. G., Calligaro, D. O., Kiefer Jr, A. D., Branchek, T. und Flaugh, M. E., *Life Sci.* **1997**, 61, 2117 - 2126
- [31] Baxter, G., Kennett, G. A., Blaney, F. E. und Blackburn, T., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 105 - 109
- [32] Cohen, M. L., Mason, N., Wiley, K. S. und Fuller, R. W., *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 567 - 570
- [33] Bradley, P. B., Humphrey, P. P. A. und Williams, R. H., *Br. J. Pharmacol.* **1985**, 84, 919 - 925
- [34] Cohen, M., Fuller, R. W. und Wiley, K. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, 218, 421 - 425
- [35] Frenken, M. und Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1984**, 326, 334 - 339
- [36] Peroutka, S. J. und Snyder, S. J., *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16, 687 - 699
- [37] Mendelson, S. D., *J. Affect. Disord.* **2000**, 57, 13 - 24
- [38] Vanhoutte, P. M., *Trends Pharmacol. Sci.* **1982**, 370 - 373
- [39] Scott, A. K., Roy Chaudhur, P. und Petrie, J. C., *Cardiovasc. Pharmacol.* **1989**, 27, 417 - 421
- [40] Kaumann, A. J. und Frenken, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, 328, 295 - 300
- [41] Frenken, M. und Kaumann, A. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, 250, 707 - 713
- [42] Elz, S., *Habilitationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **1996**
- [43] Kläß, T., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2001**
- [44] Egan, C., Grinde, E., Dupre, A., Roth, B. L., Hake, M., Teitler, M. und Herrick-Davis, K., *Synapse* **2000**, 35, 144 - 150
- [45] Bhattacharyya, S., Puri, S., Miledi, R. und Panicker, M. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 14470 - 14475
- [46] Willins, D. L., Berry, S. A. und Alsayegh, L., *Neuroscience* **1999**, 91, 599 - 606
- [47] Leysen, J. E., Janssen, P. F. M. und Niemegeers, C. J. E., *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 163, 145 - 149
- [48] Glennon, R. A., McKenney, J. D., Lyon, R. A. und Titeler, M., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 194 - 199
- [49] Glennon, R. A., Titeler, M., Seggel, M. R. und Lyon, R. A., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 930 - 932
- [50] Heim, R., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2003**
- [51] Westkaemper, R. B., Runyon, S. P., Bondarev, M. L., Savage, J. E., Roth, B. L. und Glennon, R. A., *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 380, R5 - R7
- [52] Westkaemper, R. B. und Glennon, R. A., *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 575 - 598
- [53] Höltje, H.-D. und Jendretzki, U. K., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1995**, 328, 577 - 584
- [54] Van Nueten, J. M., Janssen, P. A. J., Van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T. J. und Vanhoutte, P. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, 218, 217 - 230
- [55] Sorbera, L. A., Silvestre, J. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1998**, 23, 955 - 965
- [56] Anonym, *Curr. Res. Serot.* **1998**, 3, 159 - 163
- [57] Schmidt, C. J., Sorensen, S. M., Kehne, J. H., Carr, A. A. und Palfreyman, M. G., *Life Sci.* **1995**, 56, 2209 - 2222
- [58] Steiner, G., Bach, A., Bialojan, S., Greger, G., Hege, H.-G., Höger, T., Jochims, K., Munschauer, R., Neumann, B., Teschendorf, H.-J., Traut, M., Unger, L. und Gross, G., *Drugs Fut.* **1998**, 23, 191 - 204
- [59] Meltzer, H. J. und Ichikawa, J., *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1999**, 249, IV 90 - IV 98
- [60] Ogawa, T., Sugudachi, A., Tanaka, N., Fujimoto, K. und Asai, F., *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 457, 107 - 114
- [61] Tanaka, N., Goto, R., Hayakawa, M., Sugidachi, A., Ogawa, T., Asai, F. und Fujimoto, K., *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1729 - 1739
- [62] Pertz, H. und Elz, S., *J. Pharm. Pharmacol.* **1995**, 47, 310 - 316

- [63] Mokrosz, M. J., Strekowski, L., Kozak, W. X., Duszyńska, B., Bojarski, A., Kłodzinska, A., Czarny, A., Cegla, M. T., Dereń-Wesołek, A., Chojnacka-Wójcik, E., Dove, S. und Mokrosz, J. M., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1995**, 328, 659 - 666
- [64] Andersen, K., Liljefors, T., Gundertofte, K., Perregaard, J. und Bøgesø, K. P., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 950 - 962
- [65] Cox, B. und Cohen, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 272, 143 - 150
- [66] Barnes, N. M. und Sharp, T., *Neuropharmacology* **1999**, 38, 1083 - 1152
- [67] Vane, J. R., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 344 - 349
- [68] Glusa, E. und Roos, A., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 119, 330 - 334
- [69] Glusa, E. und Pertz, H. H., *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 130, 692 - 698
- [70] Ellis, E. S., Byrne, C., Murphy, O. E., Tilford, N. S. und Baxter, G., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 114, 400 - 404
- [71] Pertz, H. H., Jähnichen, S., Flieger, M. und Glusa, E., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, 365 Suppl. 1, R 28
- [72] Forbes, I. T., Jones, G., Murphy, O. E., Holland, V. und Baxter, G., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 855 - 857
- [73] Yu, L., Nguyen, H., Le, H., Bloem, L. J., Kozak, C. A., Hoffmann, B. J., Snutch, T. P., Lester, H. A., Davidson, N. und Lübbert, H., *Mol. Brain. Res.* **1991**, 11, 143 - 149
- [74] Gibson, E. L., Barnfield, A. M. C. und Curzon, G., *Neuropharmacology* **1994**, 33, 457 - 465
- [75] Martin, J. R., Bös, M., Jenck, F., Moreau, J.-L., Mutel, V., Sleight, A. J., Wichmann, J., Andrews, J. S., Berendsen, H. H. G., Broekkamp, C. L. E., Ruigt, G. S. F., Köhler, C. und van Delft, A. M. L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 913 - 924
- [76] Welmaker, G. S., Nelson, J. A., Sabalski, J. E., Sabb, A., Potoski, J. R., Graziano, D., Kagan, M., Coupet, J., Dunlop, J., Mazandarani, H., Rosenzweig-Lipson, S., Sukoff, S. und Zhang, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1991 - 1994
- [77] Bonhaus, D. W., Weinhardt, K. K., Taylor, M., Desouza, A., McNeeley, P. M., Szczepanski, K., Fontana, D. J., Trinh, J., Rocha, C. L., Dawson, M. W., Flippin, L. A. und Eglén, R. M., *Neuropharmacology* **1997**, 36, 621 - 629
- [78] Kennett, G. A., Wood, M., Bright, F., Trail, B., Riley, G., Holland, V., Avenell, K. Y., Stean, T. O., Upton, N., Bromidge, S. M., Forbes, I. T., Brown, A. M., Middlemiss, D. N. und Blackburn, T., *Neuropharmacology* **1997**, 36, 609 - 620
- [79] Westphal, R. S. und Sanders-Bush, E., *Mol. Pharmacol.* **1994**, 46, 937 - 942
- [80] Maricq, A. V., Peterson, A. S., Brake, A. J., Myers, R. M. und Julius, D., *Science* **1991**, 254, 432 - 437
- [81] Brüss, M., Barann, M., Hayer-Zillgen, M., Eucker, T., Göthert, M. und Bönisch, H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, 362, 392 - 401
- [82] Sung, K.-W., Engel, S. R., Allan, A. M. und Lovinger, D. M., *Neuropharmacology* **2000**, 39, 2346 - 2351
- [83] Gregory, R. E. und Ettinger, D. S., *Drugs* **1998**, 55, 173 - 189
- [84] Fozard, J. R. und Host, M., *Br. J. Pharmacol.* **1982**, 77, 520P
- [85] Kilpatrick, G. J., Butler, A., Burridge, J. und Oxford, A. W., *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 182, 193 - 197
- [86] Ito, H., Kiso, T., Miyata, K., Kamato, T., Yuki, H., Akuzawa, S., Nagakura, Y., Yamano, M., Suzuki, M., Naitoh, Y., Sakai, H., Iwaoka, K. und Yamaguchi, T., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 409, 195 - 201
- [87] King, F. D. und Sanger, G. J., *Drugs Fut.* **1989**, 14, 875 - 889
- [88] Orjales, A., Mosquera, R., Labeaga, L. und Rodes, R., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 586 - 593
- [89] Claeysen, S., Sebben, M., Becamel, C., Bockaert, J. und Dumuis, A., *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 910 - 920
- [90] Candura, S. M., Messori, E., Franceschetti, G. P., D'Agostino, G., Vicini, D., Tagliani, M. und Tonini, M., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 1965 - 1970
- [91] Bach, T., Syversveen, T., Kvingedal, A. M., Krobert, K., Brattelid, T., Kaumann, A. J. und Levy, F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 146 - 160
- [92] Craig, D. A. und Clarke, D. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, 252, 1378 - 1386

- [93] Craig, D. A. und Clarke, D. E., *Br. J. Pharmacol.* **1991**, 102, 563 - 564
- [94] Eglen, R. M., Swank, S. R., Walsh, L. K. M. und Whiting, R. L., *Br. J. Pharmacol.* **1990**, 101, 513 - 520
- [95] Flynn, D. L., Zabrowski, D. L., Becker, D. P., Nosal, R., Villamil, C. I., Gullikson, G. W., Moumami, C. und Yang, D.-C., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1486 - 1489
- [96] Gaster, L., Jennings, A. J., Joiner, G., King, F. D., Mulholland, K. R., Rahman, S., Starr, S., Wyman, P., Wardle, K. A., Ellis, E. S. und Sanger, G. J., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4121 - 4123
- [97] Gale, J. D., Grossman, C. J., Whitehead, J. W. F., Oxford, A. W., Bunce, K. T. und Humphrey, P. P. A., *Br. J. Pharmacol.* **1994**, 111, 332 - 338
- [98] Wardle, K. A., Bingham, S., Ellis, E. S., Gaster, L., Smith, M. I. und Sanger, G. J., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 665 - 670
- [99] Grailhe, R., Grabtree, G. W. und Hen, R., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 157 - 167
- [100] Duncan, M. J., Jennes, L., Jefferson, J. B. und Brownfield, M. S., *Brain Res.* **2000**, 869, 178 - 185
- [101] Roberts, J. C., Reavill, C., East, S. Z., Harrison, P. J., Patel, S., Routledge, C. und Leslie, R. A., *Brain Res.* **2002**, 934, 49 - 57
- [102] Stean, T. O., Hirst, W. D., Thomas, D. R., Price, G. W., Rogers, D., Riley, G., Bromidge, S. M., Serafinowska, H. T., Smith, D. R., Bartlett, S., Deeks, N., Duxon, M. und Upton, N., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 645 - 654
- [103] Bymaster, F. P., Falcone, J. F., Bauzon, D., Kennedy, J. S., Schenck, K., DeLapp, N. W. und Cohen, M. L., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 430, 341 - 349
- [104] Vanhoenacker, P., Haegeman, G. und Leysen, J. E., *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, 21, 70 - 77
- [105] Krobert, K., Bach, T., Syversveen, T., Kvingedal, A. M. und Levy, F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 620 - 632
- [106] Hemedah, M., Coupard, I. M. und Mitchelson, F. J., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 387, 265 - 272
- [107] Inoue, M., Kitazawa, T., Cao, J. und Taneike, T., *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 461, 207 - 218
- [108] Forbes, I. T., Dabbs, S., Duckworth, D. M., Jennings, A. J., King, F. D., Lovell, P. J., Brown, A. M., Collin, L., Hagan, J. J., Middlemiss, D. N., Riley, G., Thomas, D. R. und Upton, N., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 654 - 657
- [109] Kikuchi, C., Ando, T., Watanabe, T., Nagaso, H., Okuno, M., Hiranuma, T. und Koyama, M., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2197 - 2206
- [110] Blackburn, T. P., Cox, B., Guildford, A. J., Le Count, D. J., Middlemiss, D. N., Pearce, R. J. und Thornber, C. W., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2252 - 2269
- [111] Alhaider, A. A., Abdelkader, M. A. und Lien, E. J., *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1394 - 1398
- [112] Jendretzki, U. K., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **1993**
- [113] Meth-Cohn, O., Rhouati, S., Tarnowski, B. und Robinson, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1537 - 1543
- [114] Prusinowska, D., Lapinski, L., Nowak, M. J. und Adamowicz, L., *Spectrochim. Acta A* **1995**, 51, 1809 - 1826
- [115] Moran, D., Sukcharoenphon, K., Puchta, R., Schaefer III, H. F., von R. Schleyer, P. und Hoff, C. D., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9061 - 9067
- [116] Ohms, U., Guth, H., Kutoglu, A. und Scheringer, C., *Acta Cryst. B* **1982**, 38, 831 - 834
- [117] The Aldrich Library of NMR Spectra, 2 Aufl., Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, **1982**
- [118] Burfield, D. R. und Smithers, R. H., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3966 - 3968
- [119] Sykes, P., *Reaktionsmechanismen der organischen Chemie*, 9 Aufl., VCH Verlagsgesellschaft, **1988**
- [120] Auterhoff, H., Knabe, J. und Höltje, H.-D., *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 13. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1994**
- [121] Claus, A., *Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 151, 112 - 162
- [122] Apelt, J., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2001**

- [123] Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 3104 - 3107
- [124] Gibson, M. S. und Bradshaw, R. W., *Angew. Chem.* **1986**, 80, 986 - 996
- [125] Edwards, M. L., Stemerick, D. M. und McCarthy, J. R., *Tetrahedron* **1994**, 50, 5579 - 5590
- [126] Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A. und Shah, R. D., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849 - 3862
- [127] Borch, R. F., Bernstein, M. D. und Dupont-Durst, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897 - 2904
- [128] Borch, R. F. und Hassid, A. I., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1673 - 1674
- [129] Rodig, O. R., Collier, R. E. und Schlatzer, R. K., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2652 - 2658
- [130] Smiles, S. und Evans, W. J., *J. Chem. Soc.* **1935**, 181, 1263 - 1265
- [131] Yale, H. L. und Sowinski, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1651 - 1654
- [132] Maki, Y., Hiramitsu, T. und Suzuki, M., *Tetrahedron* **1979**, 36, 2097 - 2100
- [133] Maki, Y., Sako, M., Tanabe, M. und Suzuki, M., *Synthesis* **1981**, 462 - 465
- [134] Matsui, K., Maeno, N., Suzuki, S., Shizuka, H. und Morita, T., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4467 - 4469
- [135] Blackburn, T. P., Cox, B., Guildford, A. J., Le Count, D. J., Pearce, R. J. und Thornber, C. W., Imperial Chemistry Industries PLC., EP 0 066 993 A1, *Chem. Abstr.* **1982**, Bd. 98: P 160603a
- [136] Adams, R. und Ulich, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599 - 611
- [137] Surrey, A. R. und Cutler, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2623 - 2626
- [138] Christen, H. R. und Vögtle, F., *Organische Chemie*, 1 Aufl., Salle + Sauerländer, Frankfurt a. M., **1988**
- [139] King, J. F. und Lee, T.W.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6524 - 6525
- [140] Truce, W. E. und Norell, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3231 - 3236
- [141] Crossland, R. K. und Servis, K. L., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3195 - 3196
- [142] Salvatore, R. N., Nagle, A. S., Schmidt, S. E. und Jung, K. W., *Org. Lett.* **1999**, 1, 1893 - 1896
- [143] Kametani, T., Kigawa, Y. und Ihara, M., *Tetrahedron* **1979**, 35, 313 - 316
- [144] Umino, N., Iwakuma, T. und Itoh, N., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 33, 2875 - 2876
- [145] Krishnamurthy, S., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3315 - 3318
- [146] Brown, H. C., Choi, Y. M. und Narasimhan, S., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153 - 3156
- [147] Kanth, J. V. B. und Periassamy, M., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964-5965
- [148] Prasad, A. S. B., Kanth, J. V. B. und Periassamy, M., *Tetrahedron* **1992**, 48, 4623 - 4628
- [149] McKennon, M. J. und Meyers, A. I., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571
- [150] Nijhuis, W. H. N., Verboom, W., Abu El-Fadl, A., Van Hummel, G. J. und Reinhoudt, D. N., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 209 - 216
- [151] Piper, J. R. und Johnston, T. P., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1657 - 1660
- [152] Elz, S., Dräger, M., Sattler, H.-J. und Schunack, W., *Z. Naturforschung* **1987**, 42 b, 617 - 622
- [153] Elz, S., *Dissertationsschrift*, Johannes Gutenberg - Universität, Mainz, **1986**
- [154] Handrick, G. R., Atkinson, E. R., Granchelli, F. E. und Bruni, R. J., *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 762 - 766
- [155] Roggero, J. und Metzger, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2533 - 2534
- [156] Lipshutz, B. H. und Miller, T. A., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5253 - 5256
- [157] Greene, T. W. und Wuts, P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*, 2 Aufl., Wiley VCH, **1999**
- [158] Overman, L. E., Goldstein, S. W. und Rabinowitz, M. H., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1179 - 1190
- [159] Jacobi, P. A., Martinelli, M. J. und Polanc, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5594 - 5598
- [160] Cooley, J. H. und Evain, E. J., *Synthesis* **1989**, 1 - 7
- [161] Olofson, R. A., Martz, J. T., Senet, J.-P., Piteau, M. und Malfroot, T., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2081 - 2082
- [162] Rawal, V. H., Jones, R. J. und Cava, M. P., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19 - 28

- [163] Yanada, R., Negoro, N., Bessho, K. und Yanada, K., *Synlett.* **1995**, 1261 - 1263
- [164] Hashimoto, M., Eda, Y., Osanai, Y., Iwai, T. und Aoki, S., *Chem. Lett.* **1986**, 893 - 896
- [165] Freedman, J., Vall, M. J. und Huber, E. W., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 670-672
- [166] Tsunoda, T., Otsuka, J., Yamamiya, Y. und Ito, S., *Chem. Lett.* **1994**, 539 - 542
- [167] Shibata, T., Iino, K. und Sugimura, Y., *Heterocycles* **1986**, 24, 1331 - 1346
- [168] Sato, T. und Otera, J., *Synlett.* **1995**, 336
- [169] Radüchel, B., *Synthesis* **1980**, 292 - 295
- [170] Martin, S. F. und Dodge, J. A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017 - 3020
- [171] Dodge, J. A., Trujillo, J. I. und Presnell, M., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 234 - 236
- [172] Mattson, R. J., Pham, K. M., Leuck, D. J. und Cowen, K. A., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2554 - 2558
- [173] Johannsen, B., Annual report, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry, Rossendorf bei Dresden, **1995**, 44 - 47
- [174] Dueno, E., Chu, F., Kim, S.-I. und Jung, K. W., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1843 - 1847
- [175] Chuang, T.-H. und Sharpless, K. B., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3555 - 3557
- [176] Chuang, T.-H. und Sharpless, K. B., *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1734 - 1743
- [177] Egan, C. T., Herrick-Davis, K. und Teitler, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 85 - 90
- [178] Meerwein, H., *Methoden der organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1965**, 203 - 293
- [179] Mahboobi, S., Kuhr, S. und Koller, M., *Tetrahedron* **1996**, 52, 6373 - 6382
- [180] Oehlschlager, A. C. und Dodd, D. S., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2794 - 2803
- [181] Skuballa, W., Persönliche Mitteilung, **2003**
- [182] Jenkinson, D. H., Barnard, E. A., Hoyer, D., Humphrey, P. P. A., Leff, P. und Shankley, N. P., *Pharmacol. Rev.* **1995**, 47, 255 - 266
- [183] Furchgott, R. F., *Catecholamines*, Springer, **1972**, 283 - 335
- [184] Arunlakshana, O. und Schild, H. O., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1959**, 14, 48 - 58
- [185] Kaumann, A. J. und Marano, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1982**, 318, 192 - 201
- [186] Lemoine, H. und Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1982**, 320, 130 - 144
- [187] Cain, C. R. und Nicholson, C. D., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1989**, 340, 293 - 299
- [188] Sachs, L., *Angewandte Statistik*, 10. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, **2000**
- [189] Lord, E., *Biometrika* **1947**, 34, 41 - 67
- [190] Pearson, E. S. und Hartley, H. O., *Biometrika Tables for Statisticians*, Cambridge University Press, **1954**
- [191] Jansen, I., Blackburn, T., Erksen, K. und Edvinsson, L., *Pharmacol. Toxicol.* **1991**, 68, 8 - 13
- [192] Blackburn, T. P., Thornber, C. W., Pearce, R. J. und Cox, B., *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 150, 247 - 256
- [193] Hollingsworth, M., Edwards, D. und Miller, M., *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 158, 79 - 84
- [194] Kaumann, A. J., Morgan, J. S. und Groszmann, R. J., *Gastroenterology* **1988**, 95, 1601 - 1606
- [195] Kaumann, A. J. und Frenken, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, 245, 1010 - 1015
- [196] Davies, P. T. G. und Steiner, T. J., *Headache* **1990**, 30, 340 - 343
- [197] Johnson, M. P., M., B., Kursar, J. D. und Nelson, D. L. G., *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1236, 201 - 206
- [198] Nelson, D. L. G., Lucaites, V. L., Audia, J. E., Nissen, J. S. und Wainscott, D. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 265, 1272 - 1279
- [199] Kenakin, T., *Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction*, Raven Press, New York, **1993**
- [200] Chankvetadze, B., *Capillary electrophoresis in chiral analysis*, John Wiley and Sons, Chichester, New York, Weinheim, **1997**

- [201] Holland, L. A., Chetwyn, N. P., Perkins, M. D. und Lunte, S. M., *Pharm. Res.* **1997**, 14, 372 - 387
- [202] Hamann, C. H. und Vielstich, W., *Elektrochemie*, Wiley VCH, Chichester, New York, Weinheim, **1998**
- [203] Yoshinaga, M. und Tanaka, M., *J. Chromatogr. A* **1995**, 710, 331 - 337
- [204] Pharr, D. Y., Sheng Fu, Z., Smith, T. K. und Hinze, W. L., *Anal. Chem.* **1989**, 61, 275 - 279
- [205] Nozaki, Y. und Tanford, C., *J. Biol. Chem.* **1963**, 238, 4074 - 4080
- [206] Szejtli, J., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743 - 1753
- [207] Pedersen, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 89, 7017 - 7036
- [208] Berthod, A., Liu, Y., Bagwill, C. und Armstrong, D. W., *J. Chromatogr. A* **1996**, 731, 123 - 137
- [209] Kano, K., *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 286 - 291
- [210] Wren, S. A. C. und Rowe, R. C., *J. Chromatogr. A* **1992**, 603, 235 - 241
- [211] Wren, S. A. C. und Rowe, R. C., *J. Chromatogr. A* **1992**, 609, 363 - 367
- [212] Bollwein, S. und Bernhard, G., *Persönliche Mitteilung*, **2003**
- [213] Fillet, M., Hubert, P. und Crommen, J., *Electrophoresis* **1998**, 19, 2834 - 2840
- [214] Smith, F. J. und Jones, E., *A scheme of qualitative organic analysis*, Blackie and Son Limited, London, **1949**